München, 1960.

Experimentelle Frühovulation durch Cervixreizungen beim Menschen

von

CARLA GABRIELE HOSSFELD

Aus der 1. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. W. Bickenbach

EXPERIMENTELLE FRÜHOVULATION DURCH CERVIXREIZUNGEN BEIM MENSCHEN.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Carla Gabriele Hoßfeld
aus
Chemnitz

1960

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. med. W. B i c k e n b a c h

Dekan: Prof. Dr. med. H. S c h w i e g k

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juni 1960

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Meinen verstorbenen E l t e r n
in dankbarer Erinnerung
gewidmet.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
Einleitung	1
Follikelsprung und Ovulationstermin bei Mensch und Tier	3
Beeinflussung der Regulationsmechanismen durch nervöse Reize bei Tieren und Menschen	5
Reizleitungstheorie vom Ort der Einwirkung bis zum Erfolgsorgan	8
Herkunft des Pregnandiol und Zyklusausscheidung	12
17 Oxycorticosteroide: Herkunft und Ausscheidung im Harn	15
Funktionelle Smeardiagnostik	17
Methodischer Teil	18
A) Pregnandiolbestimmung im Harn	18
a) Arbeitsvorschrift	19
b) Eigene Untersuchungen	23
B) Bestimmung der 17 Oxycorticosteroide im Harn	25
C) Abnahmetechnik und Färbung der Vaginalsmears	28
D) Reizungsmethoden	29
Eigene Ergebnisse	3o
A) Bei normalen Zyklen	31
B) Bei pathologischen Zyklen	42
Zusammenfassung	52
Literaturverzeichnis	54

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554034_0061

E i n l e i t u n g

Seit langem weiß man, daß während der geschlechtsreifen Phase der Frau die normale Ovarialfunktion von der Produktion und Sekretion der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens abhängig ist und zyklisch abläuft. Die unter der Einwirkung des FSH, ICSH und LTH im Ovarium gebildeten Hormone - die Östrogene und das Progesteron - bewirken an den Erfolgsorganen, Uterus und Vaginalschleimhaut, jene Umwandlung, die wir als Proliferations- und Sekretionsstadium bezeichnen.

Weite Forschungskreise beschäftigen sich heute mit der Frage, ob dieses zyklische Geschehen auch durch exogene Faktoren beeinflußt werden kann und der Aufklärung, auf welchem Weg das möglich ist.

In der hier vorliegenden Untersuchung soll geprüft werden, ob durch eine mechanische oder thermische Reizung der Cervix uteri eine Beeinflussung der Follikelreifung im Ovarium im Sinne einer vorzeitig erfolgenden Ovulation bewirkt werden kann. Die damit verbundene Änderung der Progesteronproduktion im Ovarium wurde durch quantitative Bestimmung der Pregnandiolausscheidung im Harn vor und nach der Reizung registriert. Zur Sicherung der Aussage wurden in den meisten Fällen parallel zu den Pregnandiolbestimmungen verlaufende Smearuntersuchungen vorgenommen.

Wegen der bekannten engen Koppelung zwischen den Gonaden und der Nebennierenrinde, sowie der zentralen Stellung des Progesteron im Stoffwechselgeschehen der Nebennierenrindensteroide und der Keimdrüsenhormone erschien es zweckmäßig, gleichzeitig Corticoidbestimmungen durchzuführen. Dadurch wird uns nicht nur die Festigung der Aussage über die Provenienz des ausgeschiedenen Pregnandiol, sondern auch die Klärung der Frage ermöglicht, ob der Organismus auf den Cervixreiz mit einem typischen Adaptationssyndrom nach S e l y e reagiert.

Zur kritischen Auswertung und Beurteilung der Ergebnisse sind genaue Kenntnisse über alle, diesen Fragenkomplex berührenden, bisher bekannten Regulationen und Theorien des endocrinologischen Geschehens sowie deren extrahormonale Beeinflussung erforderlich. Im allgemeinen Teil dieser Arbeit wird diese Notwendigkeit ausführlich berücksichtigt.

FOLLIKELSPRUNG UND OVULATIONSTERMIN BEI MENSCH UND TIER.

Entgegen der Auffassung von A r a y a (1), T a k a t a (2), K r e i s (3) und S n o e c k (4), die eine völlige zeitliche Regellosigkeit von Follikelreifung und Ovulation beim Menschen infolge psychischer und neuraler Beeinflussung behaupten, ist heute die Ansicht allgemein anerkannt, daß das Follikelwachstum jeweils zum Zyklusbeginn geordnet einsetzt (T i e t z e 5). Beim normalen 28 tägigen Zyklus findet zumeist am 14. Tag prae menstruationem spontan die Ovulation statt (K n a u s 6, O g i n o 7), die nach Ansicht von C l a u b e r g (8,9,) infolge akuter Hyperämie, nach S m i t h und K e t t e r i n g - h a m (1o,11,12) durch die Zunahme des Binnendruckes im Follikel ausgelöst wird. Für die letzte Theorie sprechen neuere Versuchsergebnisse von Z a c h a r i a e und J e n s e n (13,14,), welche aus der Follikelflüssigkeit eine fermentartige Substanz isolieren konnten, die die Fähigkeit besitzen soll, Mucopolysaccharide zu depolimerisieren. Durch diese Depolimerisation soll der kolloidosmotische Druck im Follikel wesentlich erhöht werden und es zum Follikelsprung kommen.

An die Ovulation schließt sich die Corpus - luteum - Phase von meist konstanter Dauer an (8), während der aber die Follikelreifung nicht ruht. Diese Follikel gelangen jedoch kurz vor Eintritt der Menstruation ebenfalls zur Rückbildung (15).
Für die Konstanz der Lutealphase sprechen auch die Ergebnisse der Basaltemperaturmessung, welche eine durch das Progesteron bedingte, mindestens 12 Tage anhaltende hyperthermische Phase zeigten (P a l m e r 16, V o l l m a n n 17, D ö r i n g 18,19,). So wissen wir heute entgegen S c h r ö d e r (2o), daß die normale Zykluslänge im wesentlichen von der Dauer der Follikelphase abhängig ist.

Dieses Geschehen am Ovarium unterliegt einem äußerst feinen neuro - hormonalen Regulationssystem, dessen Sitz im Zwischenhirn vermutet wird. Von diesem System aus wird die Gonadotropinproduktion und somit die Follikelreifung reguliert.

Außer dem normalen, spontanen Follikelsprung werden von S t i e v e (21) parazyklische oder nach B e s o l d (22,23) interferierende Ovulationen vermutet, das heißt ein Follikelsprung, der unabhängig von demjenigen stattfindet, der die Umwandlung der Uterusmucosa bewirkt. Lange Zeit glaubte man damit die außerhalb des Intermenstruums möglichen Konzeptionen erklären zu können. Heute bezweifelt man jedoch die Befruchtungsfähigkeit der dabei freiwerdenden Eizellen (D ö r i n g 24), abgesehen davon, daß parazyklische Ovulationen sehr selten sein dürften. Es muß ferner bedacht werden, daß sich die Vermutung parazyklischer Ovulationen lediglich von der anatomisch - histologischen Vorweisung sprungreifer Follikel ableitet, ein funktioneller Nachweis jedoch bisher aussteht.

Ebenso umstritten ist die Annahme von sogenannten provocierten Ovulationen. Man versteht darunter einen Follikelsprung, der nicht spontan vor sich geht, sondern durch besondere exogene Faktoren ausgelöst werden kann. Aus der Praxis und der Literatur ist schon lange bekannt, daß der menstruelle Zyklus durch besondere psychische Belastungen, körperliche Anstrengungen, Traumen usw. eine Änderung erfahren kann, zum Beispiel im Sinne einer Amenorrhoe, einer Abbruchblutung, eines verlängerten oder verkürzten Zyklus. C a f f i e r (25,25a), S t i e v e (21) und B e s o l d (22), sowie andere namhafte Forscher sehen die Theorie der provocierten Ovulationen vor allen Dingen von den großen Untersuchungsreihen über die Kriegs- und Urlaubskonzeptionen gestützt, die S i e g e l (26), N ü r n b e r g e r (27) und J ä g e r (28) während des ersten Weltkrieges aufstellten. L i n z e n m e i e r (29), I b r ü g g e r (3o), S c h r a n k und K o c h (31) und K n e e r (32) konnten neuerdings bei einer großen Zahl von Vergewaltigungskonzeptionen übereinstimmend

feststellen, daß es auch während der Menstruation, dem frühen Postmenstruum und im Praemenstruum zur Konzeption und somit primär zur Ovulation kommen kann. Auch R i e b o l d (33) verficht die These, daß die durch den Coitus bewirkte Hyperämie die Follikelreifung beschleunigen und den Follikel vorzeitig zum Platzen bringen kann, nennt dies aber " verfrüht auftretende Terminovulation ". Eine experimentelle Sicherung dieses Geschehens konnte bisher noch nicht erbracht werden.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen wissen wir, daß bei Kaninchen (42,43), Frettchen (44), Katzen (45), Wieseln und Feldhasen der Follikelsprung bis auf ganz seltene Ausnahmen ausschließlich provociert erfolgt und zwar durch die Paarung.

BEEINFLUSSUNG DER REGULATIONSMECHANISMEN DURCH NERVÖSE REIZE BEI TIEREN UND MENSCHEN

Mechanische Reizung der Vaginalschleimhaut obengenannter Tiere führt ebenfalls zur Ovulation (46). Bei Katzen im Östrusstadium konnten außerdem EEG Veränderungen nachgewiesen werden (47).

Eine Ovulationsauslösung ist beim Kaninchen auch durch Wechselstromreizung der parauterinen Ganglien, des Lumbalmarkes und, wie erst vor kurzem wieder bestätigt werden konnte, des Hypothalamus möglich (48,49,5o,51), nicht dagegen bei direkter Reizung der Hypophyse (M a r k e e und Mitarb. 52).

Bei Ratten, die bekanntlich spontan ovulieren, konnte R o s e n k r a n z (53) in 22 von 27 Versuchen zeigen, daß durch einen einmaligen Elektroschock eine Ovulation induciert wurde. Während W e s t m a n n (54,55) und S c h n e i d e r (161) ablehnen, daß der Elektroschock beim Menschen Störungen der Follikelreifung bewirkt, konnten L i e p e l t (162) und M i c h a e l (163) zwar auch keine einheitliche Reaktion, aber in 85% der Fälle eine im Anschluß an den Elektroschock auftretende kürzere oder längere Amenorrhoe nachweisen. T i e t z (164) interpretiert diese Amenorrhoe als reizbedingte Follikelpersistenz und Ausbleiben des Follikelhormonabfalles.

Coitus und Cervixdilatation können reflektorisch über den Hypothalamus eine Oxytocinsekretion verursachen (F e r g u s o n 56, H a r r i s 57), die nach Hypophysektomie oder Rückenmarksdurchtrennung ausbleibt (56).

1929 schlossen F e e und P a r k e s (34) aus ihren Experimenten an Kaninchen, daß der Coitus primär zur Ausschüttung von Hypophysenvorderlappenhormonen führt und so den Follikelsprung bewirkt. Während die Decerebration ohne Einfluß auf die Ovulation war, konnte der Follikelsprung verhindert werden, wenn die Hypophysektomie spätestens 1/2 Std. bis 1 Std. nach dem Coitus durchgeführt wurde.

Verschiedene Beobachtungen beim Menschen sprechen dafür, daß eine mechanische, thermische oder elektrische Reizung der Portio uteri nicht ganz ohne Einfluß auf das hormonale Regulationssystem ist.

Nach neuen Experimenten geht die Cervixdilatation bei normal menstruierenden Frauen in der Proliferationsphase mit einem Anstieg der Gonadotropine und des FSH (follikelstimulierendes Hormon), in der Sekretionsphase mit einem Absinken der Hormone im Urin einher. Bei amenorrhoeischen Frauen kommt es entweder zu einer Erhöhung oder zu einer Erniedrigung der Gonadotropin- und FSH-Werte. In den Fällen mit nachgewiesener Erniedrigung setzt nach 3 - 12 Tagen eine Blutung ex utero ein (S e v e l a und Mitarb. 35).

G a n u s s e n k o (36) stellte bei einem Vergleich des Pitozingehaltes im Blut vor und kurz nach Cervixdilatation zur Abortausräumung eine erhöhte Ausscheidung post dilatationem fest.

V a g o und Mitarb. (37) registrierten in allen Fällen von mechanischer Irritation des Collum uteri plethysmographische Veränderungen im Sinne einer Vasoconstriction der Peripherie. Unabhängig davon wies L o t i s (38) nach mechanischer Reizung des Halskanales eine Änderung der Atmung und der Blutverteilung in der Peripherie nach. Daraus geht eine Beeinflussung des vegetativen Systemes hervor.

Bei einigen Frauen, die an Störungen des menstruellen Zyklus litten, beobachtete K a n d i n o w a (39) nach Diathermiestichelung des Collum uteri ein Regelmäßigerwerden des Zyklus.

C r é p e a u x und Mitarb. (165) beschreiben günstige Behandlungserfolge bei hormonell bedingten Zyklusanomalien, Schmerzzuständen im Beckenbereich und bei chronischen Genitalinfektionen durch zweimal wöchentlich durchgeführte elektrische Reizung des äußeren Muttermundes mit der bipolaren David - Elektrode.

E. und P. B r e m o n d (4o) paquelinisierten bei 86 Frauen mit regelmäßigem Zyklus die Cervix uteri und registrierten das Auftreten der darauffolgenden Periode. Der Zyklus blieb zwar häufig unverändert, in den Fällen, in denen er eine Veränderung zeigte, kam es bei Verschorfung in der Follikelphase zu einer Verkürzung, bei Reizung in der Lutealphase zu einer Verlängerung des Zyklus.

P u g o w i s c h n i k o w a (41) kontrollierte die Östrogen- und Pregnandiolausscheidung vor und nach Diathermiepunktur des Gebärmutterhalses bei 14 Frauen an verschiedenen Zyklustagen. Eine Änderung der Östrogenausscheidung konnte nicht festgestellt werden. Bei 7 Frauen kam es entweder am ersten oder zweiten Tag nach dem Eingriff zu einer Pregnandiolerhöhung im Harn. Irgendeine Gesetzmäßigkeit kann allerdings nicht aus dem Ergebnis ersehen werden, zumal die physiologische Pregnandiolausscheidung mit ihren Schwankungen zu wenig berücksichtigt wurde.

G u e g u e n (166) teilte 1958 mit, daß es bei 44 % von 181 primären oder sekundären Sterilitäten nach einer mechanischen Reizung der Genitalsphäre - Hysterosalpingographie, uterotubare Insufflation, Endometriumsbiopsie, Cervixdilatation - zu einer Konzeption kam, in 24% der Fälle sogar noch während des behandelten Zyklus.

Diese kurz skizzierten Befunde sprechen dafür, daß es sowohl beim Tier als auch beim Menschen vermutlich auf nervösem Weg zu einer mehr oder weniger starken Beeinflussung der vegetativen Zentren und der Hypophysenhormonsekretion kommt. Außerdem führen sie uns zu der Frage, wie und wo die Reizvermittlung vor sich geht.

REIZLEITUNGSTHEORIE VOM ORT DER EINWIRKUNG BIS ZUM ERFOLGSORGAN

Verschiedene Forschungskreise sind seit Jahren um die Aufklärung der Reizübertragung und -wirkung bemüht.

Über die entsprechenden Receptoren im Vaginal - Cervix - Bereich liegen noch keine exakten Beweise vor. M o r i c a r d und G i r o t (58) uva. fanden zwar am Genitale von Frauen feine, bis unter das Epithel verlaufende und sich subepithelial ausbreitende Nervenfasern, von denen sie glauben, daß sie das nervöse Vermittlungssystem zwischen dem Genitale und der Hypophysenfunktion darstellen. Bei Katzen und Ratten konnte J u n g (59) eine größere Erregbarkeit der Cervix als des übrigen Uterus nachweisen. Vielleicht stellen die neuerdings von H u b e r (6oa) wieder nachgewiesenen und beschriebenen Keiffer'schen Körperchen (6ob, 6oc) das reizaufnehmende Organ in der Gebärmutter dar. Allerdings wurden sie bisher nur in Isthmushöhe, nicht aber an der Portio gefunden.

Vom Ort der Einwirkung verläuft der Reiz auf nervösem Weg zu dem im Hypothalamus vermuteten "Regulationszentrum". Beobachtungen beim Menschen nach Schädeltraumen (B i c k e n b a c h und D ö r i n g 61) und ausgedehnte Tierversuche, angefangen von C a m u s und R o u s s y (62), B a l l e y und B r e m e r (63) sprechen für den Sitz des Zentrums im Tuber cinereum. Man nimmt an, daß es jene Schaltstelle darstellt, wo die vom Großhirn und vom vegetativen Nervensystem kommenden Reize in hormonale Impulse umgewandelt werden. (H a r r i s 57). Andererseits wirken auch die Sexualhormone nicht direkt auf die Hypophyse, sondern primär auf diese Koordinationsstelle ein, wie W e s t m a n n (64) und I m a i (65) aufgrund von Injektionsversuchen und anschließender Messung des Phosphatumsatzes mit markiertem P^{32} zeigen konnten. Daß der Hohlweg'sche Brems- und Umschalteffekt (66) auch über den Hypothalamus verläuft, zeigt die Wirkungslosigkeit nach Hypophysenstieldurchtrennung (67). Die Isotopenversuche von B o r e l l und Mitarb. (68,69,7o) unter

Verwendung von P^{32} zur Messung des Phosphatumsatzes, welcher als Indikator für die Aktivität des Organes betrachtet werden kann, ergab ferner, daß die Reizübertragung sehr rasch vor sich geht. Bereits zwei Minuten nach der Paarung konnte eine Erhöhung des Phosphatumsatzes im Hypothalamus und kurz darauf in der Adenohypophyse registriert werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten M a r k e e und mitarb. (52). Wenn sie eine Ovulation verhindern wollten, mußten sie die medikamentöse Blockierung oder die Hypophysenstieldurchtrennung sofort nach der Kopulation vornehmen.

Nach den ausgedehnten Untersuchungen von H i l l (71), M a r s h a l l und V e r n e y (48), H a r r i s (72), N o w a k o w s k i (73), J u n k m a n n und H o h l w e g (74), B r o o k s (75) und W e s t m a n n (76) gilt es als bewiesen, daß die Reizleitung vom "Sexualzentrum" über den Hypophysenstiel zur Hypophyse verläuft. Für den Ablauf der normalen Sexualfunktion ist die Intaktheit dieses Systems von besonderer Bedeutung (77,78). Während es bei hypophysektomierten Tieren trotz Transplantation von größeren Mengen Hypophysenvorderlappengewebe zur Ovarialinsuffizienz kam (F o r t i e r und S e l y e 79, F o r t i e r 80), reichte die gonadotrope Funktion vollkommen aus, wenn die Implantation in den Hypothalamus so vorgenommen wurde, daß es zu einer Revascularisation durch die Portagefäße kam (H a r r i s und J a c o b s o h n 81).

Drei Systeme können an der Weiterleitung im Hypophysenstiel beteiligt sein:
1) Nervenfasern nach S p a t z und Mitarb. (82)
2) das portale Gefäßsystem (G r e e n 83, S p a n n e r 84)
3) neurosekretorische Prozesse (B a r g m a n n und H i l d 85)
Welcher Weg benützt wird, ist bis heute noch nicht geklärt.

Da nachgewiesen werden konnte, daß bei der Kopulation von Kaninchen adrenergische Substanzen freigesetzt werden (52) und andererseits auch Adrenalininjektionen in den Hypophysenvorderlappen zur Ovulation führen (86,87), nehmen G r e e n und H a r r i s (88), sowie andere amerikanische Forscher an, daß im Hypophysenstiel die Übertragung von der neuralen auf die humorale Bahn erfolgt. Die dabei freigesetzten, adrenalinähnlichen Substanzen sollen durch die Portalgefäße zur Hypophyse gelangen und dort die Sekretion der gonadotropen Hormone bewirken. Von den scandinavischen Forschern wird diese Theorie nicht anerkannt, da die erforderlichen Adrenalinmengen weit über der physiologischen Norm liegen.

Wie die früher beschriebenen Versuche zeigen, scheint die Reaktion der Adenohypophyse abhängig von der jeweiligen Zyklusphase zu sein. Die Reizempfindlichkeit ist in der Follikelphase und besonders zur Zyklusmitte hin am größten.

Die Antwort der Adenohypophyse besteht in einer erhöhten FSH und ICSH Sekretion (53,71,35). Unter der Einwirkung beider Hormone kommt es am Ovar zum Follikelwachstum und durch das ICSH zur morphologischen Umwandlung der Granulosazellen in Luteinzellen (B u c h h o l z 89). Die gonadotropen Hormone kommen jedoch nur bei Follikeln mit mindestens zwei Granulosazellschichten zur Wirkung, die davor liegenden Stadien werden nicht beeinflußt. (H i s a w und A s t w o o d 9o) Zur Produktion von Progesteron gelangen die Luteinzellen erst unter dem Einfluß von LTH (D i c z f a l u s y und H e i n r i c h s 91). Ob die LTH Abgabe direkt durch die Reizung bewirkt oder sekundär durch des Zustand des sprungbereiten Follikels induciert wird, bedarf noch der Klärung.

Die Bestimmung des Phosphatumsatzes beim Kaninchen nach der Paarung ergab wenige Minuten danach eine Steigerung im Hypo-

thalamusgebiet und in der Adenohypophyse. Schon nach kanpp einer Stunde machte sich im Ovarium ein erhöhter Stoffwechselumsatz bemerkbar, der nach 9 - 12 Stunden zur Ovulationszeit den Höhepunkt erreichte, während er um diese Zeit im Zwischenhirn wieder abgeklungen war. B o r t h und Mitarb. (92) vermuten aufgrund ihrer Untersuchungen auch beim Menschen in der Zyklusmitte einen nur sehr kurz dauernden Anstieg der Gonadotropinausschüttung. D l h o s (93) konnte zeigen, daß eine stoßweise Verabreichung gonadotroper Hormone bei reifenden Follikeln zur Ovulation führen kann.

Die Reizübertragung am Follikel kann man sich wieder humoral - nervös vorstellen, insofern als der Hormonspiegel im Blut den adaequaten Reiz für das ausgedehnte vegetative Nervenfasernetz darstellt, das die Follikelepithelschicht umgibt (K o p p e n 94). Die Reizung dieser Nervenfasern könnte zu einer Ausschüttung cholinergischer Stoffe führen, die, wie experimentell nachgewiesen wurde, beim Tier und beim Menschen durch Aktivierung biochemischer Prozesse die Beschleunigung der Follikelreifung bewirken (E m a n u e l (95), P o d l e s c h k a und G u g g i s b e r g (96), B u r g e r (97)). Entweder aktivieren sie die, wie in allen steroidbildenden Organen so auch im Ovarium vorhandene 3βol Dehydrogenase, die für die Biosynthese der Steroide von genereller Bedeutung sein dürfte (Z a n d e r 98) oder sie setzen jenes Ferment frei, welches die Depolimerisation der Mucopolysaccharide auslöst und somit zur Ovulation führt. Bei Ratten führen Gonadotropingaben am Ovarium zuerst zu einer Hyperämie. Für die Umschaltung sprechen auch die verschiedenen Beobachtungen von Zyklusveränderungen und der verfrühte Eintritt der Menopause nach Trennung des Ovarium von seinen natürlichen Nervenverbindungen (99,1oo,1o1,61).

C h a m p y und Mitarb. (1o2,1o3) glauben aufgrund ihrer Untersuchungen, daß auch die Keimdrüsenhormonwirkung am Uterus und an der Vaginalschleimhaut über neurale Überträger verlaufen kann.

Acetylcholin führt nach Einbringen in die Vagina zu einer Veränderung der Vaginalschleimhaut, wie wir sie sonst unter dem Einfluß der Östrogene sehen. Nach Histamineinbringung kommt es dagegen zu einem Bild, das dem bei der Gravidität gleicht (1o4). Auch das Endometrium kann durch Infiltrationsanästhesie der Frankenhäuser'schen Ganglien lokal beeinflußt werden (1o5).

Aus diesen Ausführungen geht hervor, welche große Rolle das Nervensystem im zyklischen Geschehen spielt und, daß der Regulationsmechanismus äußerst präzis arbeitet. Es ist aber auch zu verstehen, daß überschwellige Reize, die das Nervensystem treffen, eine Abweichung von dem normalen Zyklusablauf verursachen können, die klinisch als Amenorrhoeen, verkürzte Zyklen mit vorzeitiger Ovulation, Zwischenblutungen oder als Konzeptionen außerhalb des Intermenstruums usw. in Erscheinung treten.

HERKUNFT DES PREGNANDIOL UND DIE AUSSCHEIDUNG IM ZYKLUS

1934 gelang es erstmals B u t e n a n d t und S c h m i d t - T h o m é (1o6) das von B u t e n a n d t (1o7) strukturell geklärte, biologisch inaktive Pregnan 3α2oα diol in das aktive Progesteron überzuführen. Damit wurde gleichzeitig der Beweis erbracht, daß der disekundäre Steroidalkohol ein Abbauprodukt des Progesteron ist.

Progesteron wird laut Versuchen in vivo mit radioaktiver Markierung aus Cholesterin bezw. aus aktivem Acetat synthetisiert (P l o t z und D a v i s 1o8, u.v.a.) und kommt im menschlichen Organismus im Gelbkörper, der Nebennierenrinde und der Placenta vor. Es stellt nicht nur im Stoffwechsel der Nebennierenrindensteroide (S e l y e 1o9) sondern nach neuen in vitro und in vivo Experimenten auch in der Sexualhormonsynthese ein wesentliches

Zwischenglied dar (98,11o,1o8). Die Speicherung findet im Fettgewebe statt. In der Leber und wahrscheinlich auch in der Niere erfolgt die Inaktivierung zu Pregnandiol und die Veresterung mit der Glukuronsäure (98). Progesteroninjektionsversuche zeigten, daß etwa 1o bis 13 % als Pregnandiolglukuronat durch die Niere eliminiert werden (P l o t z 111, K l o p p e r und M i c h i e 112 uva.). Ein weiterer Anteil wird durch die Galle in den Intestinaltrakt ausgeschieden (98).

Progesteronzyklusbestimmungen im Blutplasma (Mikromethode, basierend auf einer Reaktion mit markiertem Thiosemicarbazon und anschließende Radioaktivitätsmessung) ergaben eindeutig, daß Progesteron bereits zwei Tage vor der Ovulation vermehrt vorhanden ist, kurz nach dem Follikelsprung wieder etwas absinkt, um am 21. Zyklustag den Höhepunkt zu erreichen (113). Dies deckt sich mit den durch Pregnandiolbestimmungen im Harn erhobenen Befunden von D i b b e l t (114), K a i s e r (115) uva.

Untersuchungen mit dem verbesserten Pregnandiolbestimmungsverfahren nach K l o p p e r, M i c h i e und B r o w n (116) lassen den Schluß zu, daß ca 1 mg Pregnandiol in der Tagesausscheidung von der Nebennierenrinde stammt (117). Auch das in der Follikelphase nachweisbare Pregnandiol von 1,1 mg ± o,45 ist das Abbauprodukt des in der Nebennierenrinde gebildeten Progesterons.

In der Ausscheidung während der Lutealphase des normalen menstruellen Zyklus lassen sich drei Typen unterscheiden:

1) Vorwiegend bei Jugendlichen bis zu 18 Jahren mit biphasischen Zyklen läßt sich der Beginn der Lutealphase kaum feststellen. Erst um den 2o. Zyklustag herum, also der Zeit des physiologischen zweiten Anstieges der Konzentration, werden Tageswerte von 2 mg erreicht.

2) Bei diesem Ausscheidungstyp ist die Lutealphase durch einen markanten Anstieg des Pregnandiol auf 2 - 3 - 5 mg gekennzeichnet.
3) In die dritte Gruppe sind jene Fälle einzuordnen, deren Sekretionsphase durch besonders hohe Pregnandiolwerte (um und über 5 mg / 24 Std.) betont wird.

K l o p p e r (118) schließt daraus auf eine Abhängigkeit der Pregnandiolkonzentration von der Größe des gebildeten Corpus luteum. Die Pregnandiolausscheidung sinkt kurz vor und noch während der Menstruationsblutung auf ca 1 mg ab. Dieses langsame Absinken ist keineswegs immer Ausdruck einer verzögerten Endometriumsabstoßung (119), sondern spricht dafür, daß die Inaktivierung und Eliminierung des Progesteron längere Zeit beansprucht oder die Progesteronsekretion nicht schlagartig zum Abschluß kommt.

Typische Lutealphasenwerte besagen nicht immer, daß sich das Endometrium im Sekretionsstadium befindet (12o), andererseits kann ein Sekretionsendometrium bei Werten von unter 2 mg/24 Std. vorhanden sein. Aus diesen Gründen hält C u s i (121), seiner Erfahrung entsprechend, für die Diagnostik der Ovarialfunktion die Hormonuntersuchungen für ausschlaggebender als die Endometriumsbiopsie, obwohl auch er das Vorkommen von Fehlern bei den chemischen und biologischen Hormonuntersuchungen nicht verneint.

Der Follikelsprung selbst zeichnet sich im allgemeinen nicht durch einen besonderen Pregnandiolanstieg ab.

Bei anovulatorischen Zyklen sind in der zweiten Zyklushälfte Pregnandiolmengen festzustellen, die mit dem Durchschnittswert der Follikelphase des normalen Zyklus übereinstimmen, nämlich 1,1 mg $\pm$ o,4 (K l o p p e r 118, K a i s e r 122)

Es läßt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen, daß dieses Pregnandiol nicht aus dem Ovariumstammt, sondern Ausdruck der Nebennierenrindenfunktion ist.

Wenn es auch heute als bewiesen gilt, daß Pregnandiolwerte über 1 mg / 24 Std. im normalen Zyklus im wesentlichen mit der Ovarialfunktion, das heißt der Corpus luteum Phase, gleichzusetzen sind, so muß doch vor der derartigen Beurteilung ein Stress, ACTH Gaben oder Cortisontherapie ausgeschlossen werden, da danach eine recht bedeutsame Erhöhung der Konzentration des Pregnandiol - Komplexes, aber auch des reinen Pregnandiol sogar bei kastrierten Frauen oder Männern gefunden wurde (K e l l e r und H a u s e r (123), K l o p p e r und Mitarb. (117)).

17 OXYCORTICOSTEROIDE: HERKUNFT UND AUSSCHEIDUNG IM HARN

Die Biosynthese der Corticosteroide und damit auch deren Ausscheidung durch die Niere ist vom adrenocorticotropen Hormon (ACTH) des Hypophysenvorderlappens abhängig. Dieses stimuliert die Nebennierenrindensteroidsynthese normalerweise nur bis zum Pregnenolon, während die weitere Synthese davon unabhängig zu verlaufen scheint (123). Zwischen der Adneohypophyse und der Nebennierenrinde besteht ein feines Reglersystem, der sogenannte " homeostatische Regulationsmechanismus " (S a y e r s und S a y e r s 124), der ebenfalls über das Zwischenhirn verläuft (H o f f 125). Von besonderer Bedeutung für die gegenregulierende Tätigkeit der Nebennierenrinde auf die ACTH Sekretion ist das Cortisol (128). Absinken der Corticoidkonzentration führt zur Ausschüttung von ACTH und umgekehrt hemmt der erhöhte Corticoidspiegel im Blut die ACTH Produktion und bewirkt gleichzeitig eine vermehrte Gonadotropinsekretion. Nach hohen Östrogendosen kommt es zur Verminderung der Gonadotropinausschüttung und Erhöhung der ACTH Produktion (E l e r t 126). Man bezeichnet diese Umschaltung nach S e l y e (127) als SHIFT. Dieser

Vorgang erläutert uns nicht nur die vegetativen Ausfallserscheinungen und die mangelhafte Anpassungsfähigkeit klimakterischer oder kastrierter Frauen, sondern auch die nach besonderer körperlicher oder psychischer Belastung (Stress) infolge des spezifischen Anpassungssyndromes klinisch in Erscheinung tretende Ovarialinsuffizienz leichten bis schweren Grades. Die ACTH Ausschüttung nach einem Stress (129) erfolgt sehr rasch, da die Reaktion nach den Untersuchungen von L o n g und Mitarb. (13o,131) nicht über den langsamen normalen Stoffwechselmechanismus abläuft, sondern nervös durch einen Adrenalineffekt bewirkt wird.

Außerdem ergibt sich die Frage, ob die Corticoidausscheidung im Harn eine Zyklusabhängigkeit zeigt, was von einigen Forschern (92,138) verneint, von anderen Forschungskreisen (139,136) aufgrund vergleichender Steroidbestimmungen bejaht wird.

Die Untersuchungen von K r u m h o l z und W e i g a n d (14o) mit Bestimmung des Dehydroisoandrosteron, welches ein ausschließliches Endprodukt der Nebennierenrindensteroide ist, zeigen bis zum 9. Zyklustag einen Mittelwert, fallen dann bis zum 14. Zyklustag auf ein Minimum ab und steigen anschließend wieder an, um am 27. Zyklustag den Höchstwert zu erreichen. Die Verfasser vergleichen ihre Ergebnisse mit denen der zyklischen Gonadotropinausscheidung und erklären die Kurven mit der Theorie der Sekretionsumstellung nach S e l y e (127) und T o n u t t i (141). Die Tatsache, daß zur Zeit des erhöhten Gonadotropinbedarfes zur Vollendung der Follikelreifung und Ovulation die ACTH Sekretion gebremst wird, spricht erneut für die enge Koppelung Ovarium - Hypophyse - Nebennierenrinde. Möglicherweise gehen die Regulationsimpulse für die Ovarial- und Nebennierenrindenfunktion von einem gemeinsamen Zentrum aus.

Wir benützten für diese Arbeit ein Corticoidbestimmungsverfahren, das im Harn einen Teil der Cortisol-, Cortison- und Reichstein S

Fraktion erfaßt, also aktive, unveränderte Nebennierenrindensteroide. Nach den Erfahrungen von H a r t e n b a c h (132) wird nach einem Stress die Stimulation der Nebennierenrinde durch das vermehrt sezernierte ACTH zuerst und am deutlichsten durch eine Ausscheidungserhöhung dieser freien 17 Oxycorticosteroide im Harn sichtbar.

Die Normalwerte der 17 Oxycorticosteroide pro 24 Std liegen nach den Angaben verschiedener Autoren (132,133,134) zwischen 1oo und 16o gamma.

Die Beurteilung geringer Ausscheidungsänderungen ist durch die erheblichen physiologischen Schwankungen sehr erschwert, da sich die verschiedenen exogenen Faktoren, die die Corticoidsekretion infolge der großen Reizempfindlichkeit des Hypophysen-Nebennierenrindensystemes beeinflussen, nicht völlig ausschalten, sondern nur einschränken lassen.

FUNKTIONELLE SMEARDIAGNOSTIK

Obgleich eine exakte Bestimmung des Ovulationstermines durch Smearuntersuchungen nicht möglich ist (142), kann man doch aus den regressiven Veränderungen, sie sich innerhalb von 24 - 72 Std. post ovulationem im Vaginalzellbild ausbilden (143) auf einen vollzogenen Follikelsprung schließen. Um durch die Vergleichsmöglichkeit die Aussage fundieren zu können, müssen wenigstens zwei an verschiedenen Tagen abgenommene Präparate untersucht werden. Obwohl die Konkordanz der Ergebnisse der Hormonbestimmungen und des Vaginalzellbildes von vielen Arbeitskreisen immer wieder bestätigt wurde, ist doch gerade die Beurteilung der Regressionszeichen unter der Progesteronwirkung sehr problematisch, da eine Hypofollikulinie ein sehr ähnliches Bild hervorruft (K a i s e r 122, J e n n y 144). Außerdem muß berücksichtigt werden, daß die Reizschwelle des Progesteron für das

Vaginalepithel wesentlich niedriger ist als für das Endometrium, das heißt, daß es mit kleinen Progesterondosen bereits gelingt im Vaginalsmear ein Luteinbild zu erzeugen, während die Endometriumsbiopsie nur eine Proliferationsphase erkennen läßt (144, 145).

METHODISCHER TEIL

A) PREGNANDIOLBESTIMMUNG IM HARN

Für die vorliegende Themastellung, für die die Bestimmungen hauptsächlich in der Follikelphase mit extrem niedrigen Pregnandiolwerten durchgeführt werden müssen, wurde das 1955 von K l o p p e r, M i c h i e und B r o w n (116) entwickelte Verfahren eingeführt. Obwohl diese Methode sehr zeitraubend ist, - man muß ca 3o Stunden bis zum Erhalt der Ergebnisse rechnen - bietet sie doch gegenüber den sonst für klinische Routineuntersuchungen gebräuchlichen Verfahren (146 bis 152) eine Reihe von Vorteilen.

1) Man benötigt nur 2 x 1/2o der 24 Std. Harnmenge, so daß genügend Urin für eventuell gleichzeitig durchzuführende Östrogen-, Corticoid- und 17 Ketosteroiduntersuchungen verbleibt.

2) Der Rückstand nach der zweiten Chromatographie besteht aus reinem Pregnan 3α,2oα-dioldiacetat, so daß die sonst so unspezifische Schwefelsäurefarbreaktion eine sehr hohe Spezifität erreicht. Außer C o y l e und Mitarb. (154) betont auch Z a n d e r (155), daß diese Methode von allen bisher gebräuchlichen die weitaus höchste Genauigkeit aufweist.

3) Der Arbeitsverlust ist trotz des umständlichen Arbeitsganges außergewöhnlich niedrig. K l o p p e r teilt bei 7o Recovery-Versuchen mit verschiedenen Pregnandiolkonzentrationen einen Arbeitsverlust von durchschnittlich 6 % mit. Dieses Ergebnis kann von uns bestätigt werden, siehe Seite 24.

BESCHREIBUNG DER METHODE

1) Hydrolyse des Natriumpregnandiolglukuronates
Extraktion der Steroidfraktion
Permanganatoxydation

Während 24 Stunden werden die einzelnen Urinportionen vereinigt und bei 4° Celsius aufgehoben. Man entnimmt für die Bestimmung jeweils 2 x 1/2o der 24 Std. Harnmenge. Durch die doppelte Ausführung der Versuche wird die Genauigkeit der Ergebnisse noch erhöht. Je 1/2o verdünnt man mit destilliertem Wasser auf 15o ml, fügt 5o ml Toluol und einige Siedekugeln hinzu und bringt das Gemisch in einem 5oo ml Rundkolben unter einem Rückflußkühler zum Sieden, gießt zur Hydrolyse 15 ml konz. Salzsäure durch den Rückflußkühler - der der Aufrechterhaltung des Ph-Wertes dient - und läßt es 1o Min. kochen. Anschließend kühlt man den Kolben rasch unter fließendem Wasser ab, füllt das Gemisch in einen Scheidetrichter, läßt es absetzen, die Urinschicht wieder in den Kolben laufen, fügt 5o ml Toluol hinzu und extrahiert nochmals 1o Min. Nach rascher Abkühlung werden die beiden Toluolextrakte im Scheidetrichter vereinigt.

Der Toluolextrakt wird mit 25 ml einer 25% Natriumchlorid enthaltenden 1 n/ Natronlauge ausgewaschen und getrennt. In der wässerigen Schicht, die einschließlich der bräunlich-grauen Abscheidung zwischen den beiden Phasen verworfen wird, befinden sich die sauren und phenolischen Steroidfraktionen.

Die Toluolphase wird sodann 1o Min. lang mit 5o ml einer frisch zubereiteten 4% Kaliumpermanganat enthaltenden 1 n/ Natronlauge geschüttelt. Durch die Permanganatoxydation im alkalischen Milieu werden jene Verunreinigungen entfernt, welche wahrscheinlich Abbauprodukte des Pregnantriol sind.

Die wässerige Permanganatschicht wird abgelassen und die Toluolschicht ca 4 x mit je 5o ml destilliertem Wasser bis zur völligen

Entfärbung gewaschen. Um die letzten Reste der durch den Braunstein gebildeten Emulsion zu entfernen, wird die Toluollösung durch ein Porzellanfilter mit der Porengröße G 4 (K l o p p e r nimmt ein Whatmann Nr I Filtrierpapier) unter dem Sog der Wasserstrahlpumpe filtriert. Der Scheidtrichter und der Filter wird mit einigen ml Toluol nachgespült. Nun destilliert man die Lösung bis auf ca 1o ml ein und laßt sie auf Zimmertemperatur abkühlen.

2) Die 1. Chromatographie

Ein Chromatogrammtubus wird mit etwas watte, 3,o g Aluminiumoxyd (Aktivität nach der Brockmann - Skala 4) und ca o,5 g Quarzsand (Org. Merck) zum Schutz der Aluminiumoxydschicht beschickt. K l o p p e r benützt Silversand, der durch Kochen mit 3o% Salzsäure gereinigt und mit fließendem und destilliertem Wasser ausgewaschen wird.

Man feuchtet die Säule mit etwas Benzol an, schüttet den Toluolextrakt nach, spült den Kolben mit einer kleinen Menge Benzol aus und läßt es ebenfalls durch die Chromatogrammsäule laufen. Nach dem Leerlaufen eluiert man die Säule zunächst mit 25 ml Benzol, das o,8% Aethanol enthält. In diesem Eluat sind restliche Harnpigmente und schneller laufende Steroide enthalten, es wird verworfen. Anschließend löst man mit 12 ml Benzol, das 3% absolutes Aethanol enthält, das gesamte Pregnandiol aus der Aluminiumoxydsäule heraus und bringt das Eluat über einem Wasserbad zur Trockene.

Zur Bestimmung kleinster Pregnandiolmengen empfiehlt K l o p p e r das Abdestillieren des Aethanol - Benzol - Gemisches in einer Stickstoff-atmosphäre vorzunehmen, um so unterschiedlichen Arbeitsverlusten vorzubeugen.

3) Acetylierung und 2. Chromatographie

Den Pregnandiolrückstand löst man in 2 ml Benzol, fügt 2 ml Acetylchlorid hinzu, verschließt das Kölbchen und läßt das Gemisch eine reichliche Stunde reagieren. Es bildet sich dabei Pregnan 3α2oαdioldiacetat. Durch die Acetylierung mit nachfolgender Chromatographie wird eine genauere Trennung des Pregnandiol von verwandten Steroiden erreicht und so eine größere Reinheit erzielt.

Man verdünnt sodann mit 25 ml Petroläther, gießt die Lösung in einen Scheidetrichter um und wäscht das überschüssige Acetylchlorid zuerst einmal mit 5o ml destilliertem Wasser aus, dann nacheinander mit 25 ml 8% wässeriger Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit je 25 ml Aqua destillata. Die wässerige Phase wird sorgfältig abgelassen.

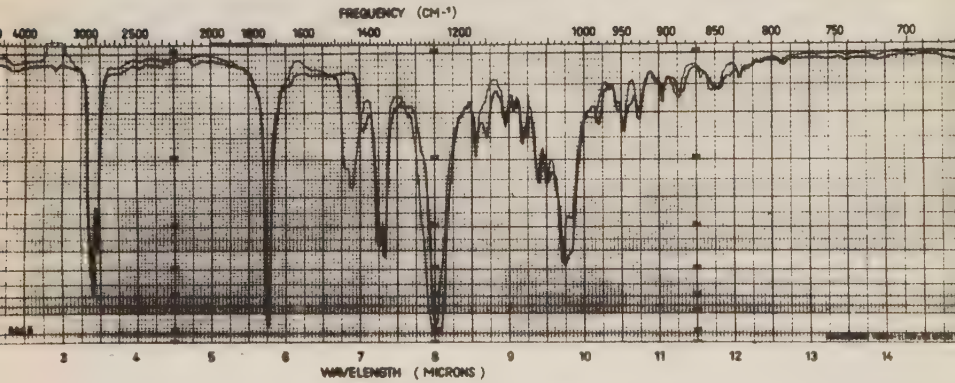
Der Chromatogrammtubus wird wie beim 1. Mal gefüllt, nur feuchtet man jetzt mit Petroläther an. Nach vollständigem Durchlaufen der Pregnandioldiacetat - Petroläther - Lösung eluiert man mit 15 ml Benzol. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand bestehend aus reinem 5βPregnan 3α2oαdioldiacetat mindestens 1 Stunde im Exsiccator über Calciumchlorid aufbewahrt.

4) Färbung und Messung

Man fügt zu dem getrockneten Rückstand 1o mg wasserfreies Natriumsulfit hinzu. Dadurch wird eine Intensivierung des Farbkomplexes und eine Reduktion störender oxydierender Bestandteile der konzentrierten Schwefelsäure erreicht. (153) Nach Zugabe von 1o ml konz. Schwefelsäure wird das Kölbchen verschlossen, gut umgeschüttelt und 17 Stunden in ein Wasserbad von 25°Celsius gestellt. Nach dieser Zeit steigt die Farbdichte nur noch sehr gering und langsam an, so daß es keine Rolle spielt, ob die Me sung sofort oder 1/2 Stunde später durchgeführt wird. Die Reaktion folgt dem Beer'schen Gesetz.

Die Farbdichte des entstandenen gelben Farbkomplexes mißt man bei einer Wellenlänge von 43o mμ gegen reine konzentrierte Schwefelsäure im Beckmann - Quarz - Spectrophotometer. Mit Hilfe der Eichkurve - siehe später - ermittelt man aus den abgelesenen Extinctionswerten den Gehalt des Pregnandioldiacetates in 1/2o der 24 Std. Harnmenge. Den Wert des reinen Pregnandiol erhält man durch Multiplikation mit dem Faktor o,8 , der dem Verhältnis der Molekulargewichte entspricht.

Addition der beiden gefundenen Pregnandiolmengen (1/2o plus 1/2o) und Multiplikation mit 1o ergibt dann die Tagesausscheidung des Pregnandiol im Urin.



Nr. 1
Zur Abbildung: Identitätsbeweis des nach dem Verfahren von Klopper, Michie und Brown aus dem Urin gewonnenen Pregnan - 3α2oαdioldiacetates. Helle Kurve Org. Infrarotabsorptions - spectrum nach N. J o n e s (158), dunkle Kurve Prüfungssubstanz.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE BEI DER EINFÜHRUNG DES VERFAHRENS VON K L O P P E R UND MITARB.

1) Herstellung und Prüfung der Eichsubstanz

Zur Aufstellung der Eichkurve zur quantitativen Bestimmung des Pregnandioldiacetates auf kolorimetrischem Weg und zur Bestimmung des Arbeitsverlustes war Reinsubstanz erforderlich. Da dieselbe nicht im Handel zu erhalten ist, mußte auf das in der Klinik vorrätige, nach dem Verfahren von H u b e r aus Schwangerenharn isolierte, Pregnandiol zurückgegriffen werden, welches jedoch ca 2o % Oxyketone enthält und deshalb in dieser Form nicht brauchbar war.

Es wurde versucht, eine Reinigung zu erzielen, indem der Pregnandiolkomplex in Toluol gelöst, ausgewaschen, der Permanganatoxydation, der 1. Chromatographie, der Acetylierung und der 2. Chromatographie unterworfen wurde. Nach dem Abdestillieren des Benzol setzten sich weiße Kristalle ab, die mit Methylalkohol umkristallisiert wurden.

Der Identifizierung dieser Kristalle diente die Schmelzpunktbestimmung, die in Übereinstimmung mit den Befunden von M a r r i a n (156) und V e r l y und Mitarb. (157) den charakteristischen doppelten Schmelzpunkt des Pregnandioldiacetates bei 162,5° Celsius und 177° Celsius ergab.

Außerdem wurde im Max - Planck - Institut für Biochemie in München ein Infrarotspectrophotogramm angefertigt, wofür ich Herrn Dr. H e c k e r und Fräulein K ö h l e r besonderen Dank schulde. 16,5 mg der weißen, kristallinen Substanz wurden in o,3 ml Schwefelkohlenstoff gelöst und bei einer Schichtdicke von o,15 mm im NaCl Prisma des Infrarotspectrophotometers von P e r k i n - E l m e r Modell 21 gemessen. Die

Messung ergab eine völlige Übereinstimmung mit dem von J o n e s (158) veröffentlichten Absorptionsspectrum des Pregnan 3α20α-dioldiacetates. Siehe Blatt 27.

2) Aufstellung der Eichkurve

Sie erfolgte im allgemeinen nach den Angaben von K l o p p e r. Es wurden zunächst zwei Standardlösungen von Pregnandioldiacetat in absolutem Aethanol hergestellt:
Lösung a enthielt 2o mg auf 1oo ml Aethanol
Lösung b enthielt 2 mg auf 1oo ml Aethanol.
Von diesen Lösungen wurden sodann jeweils in zweifacher Ausführung eine bestimmte ml Zahl in aufsteigender Reihe, entsprechend o,o2 mg bis o,4 mg Pregnandioldiacetat, in Kölbchen pipettiert und der Alkohol in Gegenwart von Luft abdestilliert. Die entstandenen Kristalle wurden in 15 ml Benzol gelöst, das Benzol wieder abdestilliert und der Rückstand 1 Stunde über Calciumchlorid im Exsiccator getrocknet. Nach Hinzufügen von 1o mg Natriumsulfit p.a. und 1o ml konz. Schwefelsäure pro Kölbchen, Verschließen und Schütteln derselben wurden sie 17 Std. bei 25° Celsius ins Wasserbad gestellt. Es entstand ein je nach Pregnandiolgehalt mehr oder weniger intensiver gelber Farbkomplex, dessen Dichte gegen reine konz. Schwefelsäure bei 45o m im Beckmann - Apparat gemessen wurde. Die Mittelwerte der abgelesenen Extinctionswerte ergaben die Eichkurve auf Seite 26 a.

Jeweils bei Anbruch einer neuen Schwefelsäureflasche wurde die Eichung in einigen Werten wiederholt, um eventuelle, durch das Reagenz bedingte Abweichungen erfassen zu können.

3) Ermittlung des Arbeitsverlustes.

Es wurden 15 Wiedergewinnungsversuche mit drei verschiedenen Pregnandiolkonzentrationen durchgeführt, die jeweils 5o ml

Harn bekannten Pregnandiolgehaltes zugesetzt wurden. Es wurden folgende Mengen wiedergewonnen:

a) Zusatz von o,4 mg Pregnandioldiacetat / 24 Std. Harnmenge
   9o,2 % - 95,3% - 98,6% - 89,5 % - 93,4%
   Daraus ergibt sich ein Durchschnitt von 93,4 % bei einer mittleren quadratischen Abweichung von ±3,7 und einem mittleren Fehler von ±1,6.

b) Zusatz von 1,2 mg Pregnandioldiacetat / 24 Std. Harnmenge
   97,4 % - 89,7 % - 94,3% - 1o1,2 % - 92,9 %
   Der durchschnittliche Wiedergewinn betrug 95,1 % bei einer mittleren quadratischen Abweichung von ±4,4 und einem mittleren Fehler von ±2.

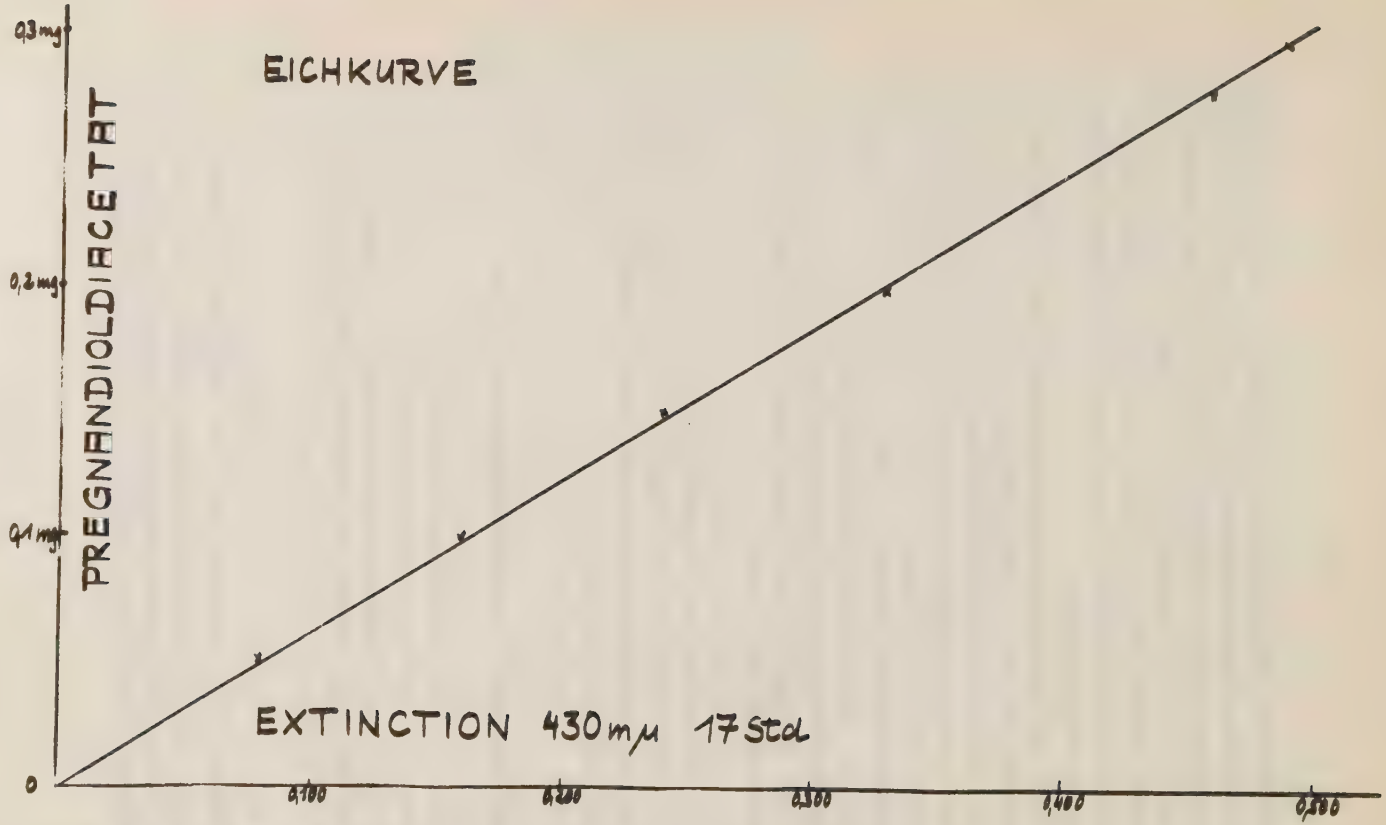
c) Zusatz von 2 mg Pregnandioldiacetat / 24 Std. Harnmenge
   96,o % - 91,8 % - 98,5 % - 93, 9% - 1o1,3 %
   Wiedergewonnen wurden durchschnittlich 96,3 % bei einer mittleren quadratischen Abweichung von ±3,7 und einem mittleren Fehler von ±1,6.

Bei den Ergebnissen wurde dementsprechend ein Arbeitsverlust von 5 % berücksichtigt. Die Resultate im experimentellen Teil stellen den Mittelwert der jeweils doppelt durchgeführten Untersuchungen dar.

B) BESTIMMUNG DER 17 OXYCORTICOSTEROIDE IM URIN.

Für diese Arbeit gelangte das kombinierte Verfahren von S t a u d i n g e r - S c h m e i ß e r und P o r t e r - S i l b e r in Anwendung, welches in der 1. Universitätsfrauenklinik seit langem für klinische Untersuchungen verwendet wird.

Nach P o r t e r und S i l b e r (137) und S c h r e i e r und Mitarb. (133) reagieren die 17,21 Dihydroxy 2o ketosteroide - kurz 17 Oxycorticosteroide genannt - auf die Zugabe von Phenylhydrazinschwefelsäure mit einer intensiven Gelbfärbung, deren Dichte photometrisch bei 4o5 mμ gemessen



Nr. 2 Zur Abbildung: Eichkurve des Pregnandioldiacetates, gewonnen nach dem Verfahren von Klopper, Michie und Brown.
Abszisse: Extinction Ordinate: Menge in mg

werden kann. Besondere praktische Bedeutung hat dieses Verfahren durch die Erfassung des Cortisol, welches den Hauptanteil der Nebennierenrindenhormonproduktion ausmacht (L a b h a r t 16o) und im homeostatischen Regulationsmechanismus zwischen der Nebennierenrinde und der Hypophyse eine ausschlaggebende Rolle spielt. Die Färbung ist weitgehend spezifisch und zeigt auch kleinere Änderungen der Corticoidsekretion exakt an, allerdings dürfen den Patienten in der Zeit des Urinsammelns keinerlei Medikamente verabreicht werden, da diese die Farbreaktion erheblich beeinflussen.

S t a u d i n g e r und S c h m e i ß e r (135) gaben ein mit Chloroform durchzuführendes Extraktionsverfahren an, bei dem der Großteil der Mineralocorticoide mit Petroläther weitgehend abgetrennt wird, was die Spezifität der Farbreaktion erhöht.

ARBEITSGANG

2oo ml des 24 Std. Urins werden in einem Scheidtrichter mit 2 ml Eisessig (159) versetzt und 5 x mit je 3o ml Chloroform ausgeschüttelt. Den Chloroformextrakt zentrifugiert man zur vollständigen Phasentrennung 15 Min., saugt die Harnschicht ab, filtriert die Schleimstoffe ab und destilliert bei mäßiger Temperatur das Chloroform ab.

Den Rückstand löst man in 1o ml Petroläther und 5 ml 1% Salzsäurealkohol und schüttet das Gemisch in den Scheidetrichter A schüttelt, läßt die untere Schicht in den Scheidetrichter B ab, der 1o ml Petroläther und 1o ml 1 n / Salzsäure enthält. Der Destillierkolben wird noch 3 x mit je 5 ml 1% Salzsäurealkohol ausgespült, in A gegossen, geschüttelt und die untere Schicht in B abgelassen. Die obere Schicht in A kann jetzt verworfen werden.

Die Mischung in B wird geschüttelt, die untere Schicht in A abgelassen und die obere Schicht verworfen.

A wird nun 4 x mit je 5 ml Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformphase jeweils in B abgelassen.

Den Chloroformauszug in B schüttelt man mit 5 ml einer o,5 n Natronlauge und läßt ihn anschließend in den leeren Scheidetrichter A ab, in dem man ihn mit 5 ml einer 1/1o n Natronlauge schüttelt. Die untere Schicht kommt in B und wird mit 5 ml einer 1 /1o n Schwefelsäure geschüttelt.

Die Chloroformschicht wird durch Kieselgel, das vorher mit etwas Chloroform angefeuchtet wurde, filtriert und anschließend mit Chloroform auf 3o ml ergänzt. Man mischt gut durch, pipettiert je 15 ml davon in einen Kolben und destilliert bei mäßiger Temperatur ab.

Vor dem Färbevorgang muß man sich noch 1) verdünnte Schwefelsäure, 2) Phenylhydrazinschwefelsäure und 3) die beiden Leerwerte herstellen.

Ad 1) 31o ml konz. Schwefelsäure (spez. Gew. 1,84) und 19o ml Aqua dest. mischen.

Ad 2) 65 mg Phenylhydrazin in 1oo ml der wie oben verdünnten Schwefelsäure auflösen.

Ad 3) zwei leere Kolben werden mit je 1 ml Methanol beschickt, Kolben A_{leer} fügt man noch 8 ml verdünnte Schwefelsäure und Kolben B_{leer} 8 ml Phenylhydrazinschwefelsäure hinzu.

Ebenso verfährt man mit den Kölbchen, die die Corticoide enthalten. Der Inhalt der Kolben wird nach gründlichem Umschütteln in Reagenzgläser übergeführt. Diese werden verschlossen 2o Min in ein Wasserbad von $6o^{o}$ Celsius gestellt. Anschließend erfolgt rasche Abkühlung unter fließendem Wasser.

Die Messung der entstandenen Farbdichte erfolgt mit dem Quarzphotometer nach Beckmann bei einer Wellenlänge von 405 mμ.

Der Gammawert für die in 100 ml enthaltenen 17 Oxycorticosteroide ergibt sich aus der abgelesenen Extinction minus der Extinction des Leerwertes durch Vergleich mit einer Eichkurve, die mit steigenden Cortisonkonzentrationen aufgestellt wurde. Siehe Seite 28 a. Man rechnet dann auf die Tagesurinmenge um.

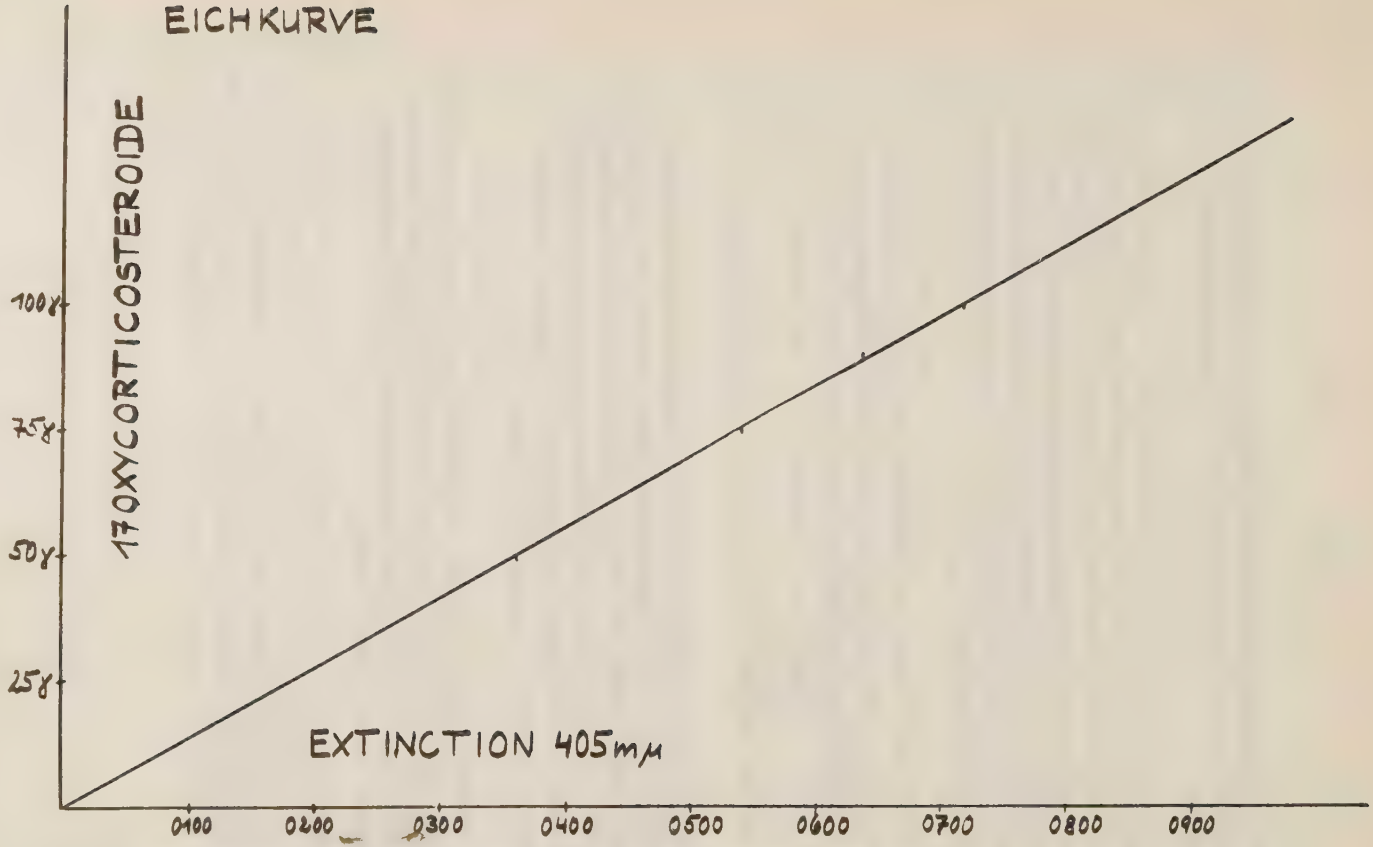
Bei der Ermittlung der Ergebnisse wurde ein Arbeitsverlust von 30 % berücksichtigt, der sich aus dem komplizierten Extraktionsvorgang ergibt.

C) ABNAHMETECHNIK UND FÄRBUNG DES VAGINALABSTRICHES

Jeweils vor der gynaekologischen Untersuchung wurden vorderes und hinteres Speculumblatt ohne Gleitmittel in die Vagina eingeführt, mit einem hölzernen Spatel von der seitlichen Vaginalwand Material abgenommen, dasselbe auf einem trockenen Objektträger ausgestrichen und sofort in einem Aether - Alkohol - Gemisch 1:1 fixiert.

Die Färbung wurde nach der im Cytologischen Labor der 1. Frauenklinik der Universität München üblichen Methode durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine geringfügige Modifikation der Original Papanicolaou Färbung.

1) 80% Alkohol	1/2 min
2) 70% Alkohol	1/2 min
3) 50% Alkohol	1/2 min
4) Aqua dest.	1/2 min



Nr. 3 Zur Abbildung: Eichkurve der 17 Oxycorticosteroide, gewonnen nach dem Verfahren von Porter und Silber.
Abszisse: Extinction Ordinate: Menge in gamma

5) Haematoxylin Harris	3 min
6) Aqua dest.	1/2 min
7) o,25% wässerige Salzsäure	6 x eintauchen
8) fließendes Wasser	6 min
9) Aqua dest.	1/2 min
1o) 5o% Alkohol	1/2 min
11) 7o% Alkohol	1/2 min
12) 8o% Alkohol	1/2 min
13) 95% Alkohol	1/2 min
14) Orange G 6	1 1/2 min
15) Alkohol 95%	1/2 min
16) 95% Alkohol	1/2 min
17) E A 5o	1 1/2 min
18) 95% Alkohol	1/2 min
19) 95% Alkohol	1/2 min
2o) 95% Alkohol	1/2 min
21) Absoluter Alkohol	1/2 min
22) Xylol - Alkohol 1:1	1/2 min
23) Xylol	1/2 min
24) Eindecken mit Caedax	

D) REIZUNGSMETHODEN

1) Bei Patientinnen mit normalem Zyklus oder denjenigen mit Dauerblutungen, die zusätzlich am äußeren Muttermund eine Erosion oder Ektopie aufwiesen, diente als Reiz die Verschorfung der erodierten Schleimhaut mit dem elektrischen Paquelin, einem Glühbrenner, dessen Platinkopf mit Hilfe eines elektrischen Widerstandes zum Glühen gebracht wird. Da keine Abrasio erfolgte, konnte bei guter Speculumeinstellung infolge der Schmerzlosigkeit des Eingriffes in allen Fällen auf eine Praemedikation und Narkose verzichtet werden. Die Reizung diente gleichzeitig als Therapie.

2) Bei den Patientinnen mit monophasischen Zyklen oder Amenorrhoen gelangte die Cervixdilatation zur Anwendung, die in der Literatur allgemein als stärkster Reiz gilt. Durch das Anhaken der Portio wird außer dem Dehnungsreiz noch der Reiz durch den Zug wirksam. Unter Einhaltung steriler Kautelen wurde vorsichtig in üblicher Weise bis Hegar 7 1/2 dilatiert. Bis auf eine Patientin, die psychisch sehr labil war, konnte in allen Fällen auf eine Praemedikation oder Narkose verzichtet werden.

E I G E N E E R G E B N I S S E

Zur allgemeinen Versuchsanordnung ist noch zu erwähnen, daß das Pregnandiol und die Corticoide jeweils an 4 aufeinander folgenden Tagen bestimmt wurden. Während dieser Zeit erhielten die Patientinnen nach Möglichkeit keinerlei Medikamente. In den Fällen, in denen es doch erforderlich wurde, wird es bei der Kasuistik vermerkt. Da die Hormonbestimmungen während der Menstruationsblutung nicht exakt bewertet werden können, andererseits aber die Reizung kurz nach Sistieren der Blutung durchgeführt werden sollte, wurde jeweils nur ein Ausgangswert von einer 24 Std, Harnmenge bestimmt. Im Anschluß daran wurde der Reiz gesetzt und dann drei Tage lang die Werte der Tagesurinmenge festgestellt. Einige Probeuntersuchungen ergaben, daß die Bestimmungen am Tage der Reizung noch als Ausgangswerte zu beurteilen sind. Außerdem wurde in den meisten Fällen zu Beginn und am Ende der chemischen Hormonbestimmungen ein Smear abgenommen.

Es wurden bei 21 Frauen 243 Hormonbestimmungen durchgeführt. Zur Untersuchung gelangten zwei Gruppen von Patientinnen:
A) 11 Patientinnen mit normalen Zyklen; Fall I - XI
B) 1o Patientinnen mit pathologischen Zyklen; Fall XII - XXI

KASUISTIK AD A

In dieser Gruppe wurden 11 Frauen im Alter zwischen 19 und 44 Jahren mit normaler Zyklusanamnese untersucht. Sie waren wegen leichter Salpingo - Oophoritiden in stationärer Behandlung, standen jedoch bereits vor der Entlassung. Da man eine Änderung der Pregnandiolausscheidung in der Sekretionsphase nicht im Sinne dieser Arbeit beurteilen kann, wurde die Reizung stets in der Proliferationsphase zwischen dem 6. und 11. Zyklustag durchgeführt. Als Reiz diente die Paquelinisierung der vorhandenen Erosionen oder Ektopien ohne Praemedikation und ohne Narkose.

Fall XI diente zur Kontrolle. Die Reizung wurde am 14. Zyklustag vorgenommen, also zum Zeitpunkt des wahrscheinlichen Ovulationstermines.

Fall I Frl. Gi. 19 Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28 - 31/4 - 5 Tage
L.P. 27.11.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
5. Tag	800	1,04	0,83	229
6. Tag Paquelin	1000	0,74	0,59	243
7. Tag	1040	1,1	0,88	216
8. Tag	800	2,82	2,26	233

Cytologie am 6. Zyklustag: Geringe bakterielle Cytolyse. Follikelhormonwirkung zyklusgerecht.

am 9. Zyklustag: Zellfaltung und Haufenbildung. Progesteroneinfluß deutlich.

Die nächste Periode trat am 18.12.1958, entsprechend dem 22. Zyklustag auf.

Fall II Frl. Gr. 3o Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28/3 - 4 Tage
L.P. 21.8.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg
6. Tag	132o	1,65	1,32
7. Tag Paquelin	14oo	1,39	1,11
8. Tag	14oo	4,1	3,28
9. Tag	135o	2,7	2,17

Die nächste Periode trat am 1o.9.1958, entsprechend dem 21. Zyklustag auf.

Fall III Frau St. 36 Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 15 Jahren
28/4 Tage
L.P. 2o.11.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
6. Tag	184o	o,88	o,7o	166
7. Tag Paquelin	1o2o	1,o6	o,85	166
8. Tag	132o	1,o3	o,82	224
9. Tag	124o	o,95	o,76	173

Cytologie am 6. Zyklustag: Zyklusgerechte Follikelhormonwirkung

am 9. Zyklustag: Beurteilung wegen erheblicher bakterieller Cytolyse nicht möglich.

Die nächste Periode trat am 19.12.1958, entsprechend dem 29. Zyklustag auf.

Fall IV Frl. Fi. 3o Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28 - 35/3 - 4 Tage
L.P. 26.11.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
7. Tag	6oo	o,81	o,65	226
8. Tag Paquelin	93o	o,88	o,7o	24o
9. Tag	1ooo	1,1	o,88	Megaphen
1o. Tag	155o	o,9	o,72	232

Cytologie am 7. Zyklustag: Wahrscheinlich zyklusgerechtes Bild. Geringe FH Wirkung.

am 1o. Zyklustag: FH Wirkung deutlich angestiegen, keine Zeichen eines Progesteroneinflusses.

Die nächste Periode trat am 27.12.1958, entsprechend dem 32. Zyklustag auf.

Fall V Frl. Ge. 24 Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28 - 42/5 Tage
L.P. 19.11.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
7. Tag	7oo	o,2	o,16	155
8. Tag Paquelin	98o	o,44	o,35	89
9. Tag	1o8o	o,52	o,42	154
1o. Tag	12oo	3,52	2,82	139

Cytologie am 7. Zyklustag: Zyklusgerecht, hohe FH Wirkung.

am 1o. Zyklustag: Zellfaltung und Haufenbildung, typisches Luteinphasenbild.

Die nächste Periode trat am 11.12.1958, entsprechend dem 23. Zyklustag auf.

Fall VI Frl. Kl. 19 Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28/4 - 5 Tage
L.P. 14.1o.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
7. Tag	8oo	o,66	o,53	125
8. Tag Paquelin	48o	o,88	o,7o	93
9. Tag	55o	1,32	1,o6	86
1o. Tag	7oo	2,64	2,11	73

Cytologie am 7. Zyklustag: Hohe FH Wirkung, sonst zyklusgerecht.

am 1o. Zyklustag: Zeichen einer Progesteronwirkung vorhanden.

Die nächste Periode trat am 5.11.1958, entsprechend dem 23. Zyklustag auf.

Fall VII Frau Be. 3o Jahre II para guter AZ

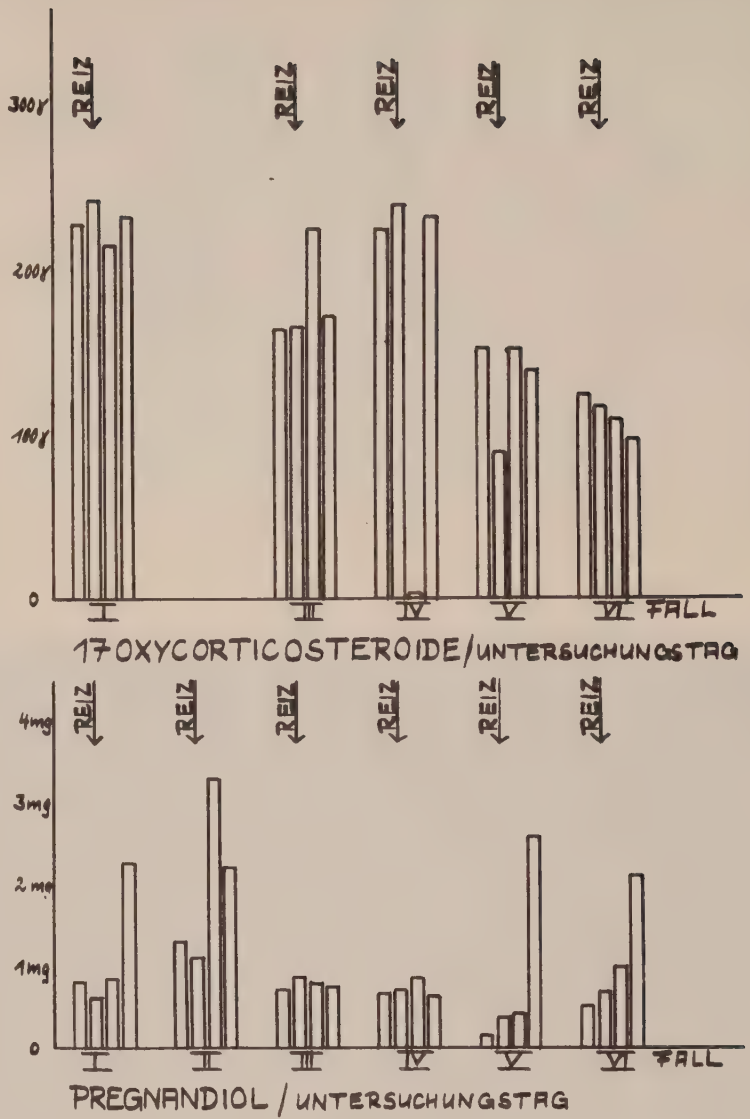
Regelanamnese: Menarche mit 15 Jahren
28/5 - 6 Tage
L.P. 13.1o.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
8. Tag	115o	o,44	o,35	179
9. Tag Paquelin	1ooo	o,44	o,35	182
1o. Tag	12oo	o,88	o,7o	78
11. Tag	132o	o,66	o,53	85

Cytologie am 9. Zyklustag: Nicht ganz zyklusgerecht, FH Mangel.

am 11. Zyklustag: Leichter bis mittlerer FH Mangel bei androgenem Einfluß

Nächste Periode am 11.11.1958, entsprechend dem 29. Zyklustag.



Nr. 4 Zur Abbildung: Graphische Darstellung der Hormonausscheidung
Oben: 17 Oxycorticosteroide
Abszisse: jeweils 4 Untersuchungstage von den Fällen I - VI
Ordinate: Ausscheidungshöhe in gamma
Unten: Pregnandiol
Abszisse wie oben
Ordinate: Ausscheidungshöhe in mg

Fall VIII Frl. Sa. 2o Jahre O para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 13 Jahren
28 - 3o/3 - 8 Tage
L.P. 21.1o.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
8. Tag	14oo	o,44	o,35	212
9. Tag Paquelin	82o	o,58	o,46	187
1o.Tag	11oo	o,83	o,66	186
11. Tag	1o4o	1,24	o,99	195

Cytologie am 9. Zyklustag: FH Wirkung dem Zyklustag entsprechend.
am 11. Zyklustag: Mittlere FH Wirkung, keine sicheren Zeichen einer Progesteronwirkung.

Nächste Periode am 22.11.1958, entsprechend dem 32. Zyklustag.

Fall IX Frau Eg. 44 Jahre O para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 13 Jahren.
25 - 28/6 Tage
L.P. 13.9.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
9. Tag	1o2o	1,21	o,97	178
1o. Tag Paquelin	9oo	o,88	o,7o	293
11. Tag	13oo	o,96	o,77	997
12. Tag	115o	2,9	2,32	744

Die Patientin erhielt am 1o. Tag Laxans Thomae Tabl.!

Cytologie am 9. Zyklustag: Gute FH Wirkung.
am 12. Zyklustag: FH Wirkung gedämpft, starke Zellfaltung, beginnende Progesteronwirkung.

Nächste Periode am 6.1o.1958, entsprechend dem 24. Zyklustag.

Fall X Frau Wi. 35. Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28 - 3o/4 - 5 Tage
L.P. 22.8.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg
1o. Tag	7oo	1,21	o,97
11. Tag Paquelin	7oo	1,65	1,32
12. Tag	92o	3,19	2,55
13. Tag	9oo	2,64	2,11

Nächste Periode am 15.9.1958, entsprechend dem 25. Zyklustag.

Fall XI Frau Eg. 29 Jahre I para guter AZ

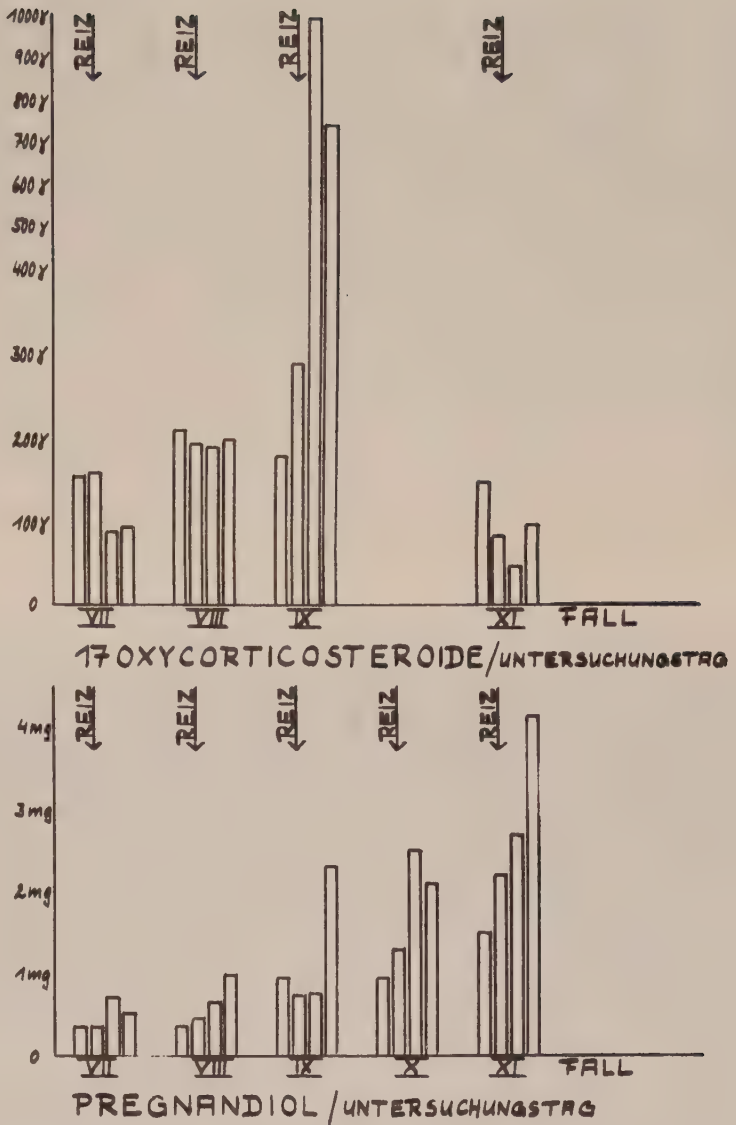
Regelanamnese: Menarche mit 15 Jahren
28 - 35/8 - 1o Tage
L.P. 16.9.1958

Zyklustag	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
13. Tag	13oo	1,87	1,5	152
14. Tag Paquelin	115o	2,75	2,2	86
15. Tag	11oo	3,41	2,73	47
16. Tag	12oo	5,17	4,16	96

Cytologie am 13. Zyklustag: Zellbild wie normalerweise am 6. - 8. Tag.

am 16. Zyklustag: FH Wirkung deutlich angestiegen. Zellbild wie normalerweise am 12. - 14. Tag. Ausgesprochen praeovulatorische Phase.

Nächste Periode am 15.1o.1958, entsprechend dem 3o. Zyklustag.



Nr. 5 Zur Abbildung: Graphische Darstellung der Hormonausscheidung
Oben: 17 Oxycorticosteroide
Abszisse: jeweils 4 Untersuchungstage der Fälle VII - XI
Ordinate: Ausscheidungshöhe in gamma
Unten: Pregnandiol
Abszisse wie oben
Ordinate: Ausscheidungshöhe in mg

ÜBERSICHTSTABELLE I

Fall	Zyklustag der Reizung	Corticoide 1. Tag nach Reizung	Corticoide 2. Tag nach Reizung	Pregnandiol 1. Tag nach Reizung	Pregnandiol 2. Tag nach Reizung	Cytologie	Menstruation Tage nach Reiz.	Menstruation Zyklustag
I	6.	unver-ändert	unver-ändert	unver-ändert	ange-stieg.	übereinstimmend	16.	22.
II	7.			ange-stieg.	ange-stieg.		14.	21.
III	7.	ange-stieg.	unver-ändert	unver-ändert	unver-ändert	übereinstimmend	22.	29.
IV	8.	unver-ändert	unver-ändert	unver-ändert	unver-ändert	übereinstimmend	24.	32.
V	8.	unver-andert	unver-ändert	unver-ändert	ange-stieg.	übereinstimmend	15.	23.
VI	8.	abge-sunk.	abge-sunk.	unver-ändert	ange-stieg.	übereinstimmend	15.	23.
VII	9.	abge-sunk.	abge-sunk.	unver-ändert	unver-ändert	übereinstimmend	2o.	29.
VIII	9.	unver-ändert	unver-ändert	unver-ändert	unver-ändert	übereinstimmend	23.	32.
IX	1o.			unver-andert	ange-stieg	übereinstimmend	14.	24.
X	11.			ange-stieg.	ange-stieg.		14.	25.
XI	14.	abge-sunk.	abge-sunk.	ange-stieg.	ange-stieg.	übereinstimmend	16.	3o.

Zur Nomenklatur dieser Tabelle sei noch darauf hingewiesen, daß " unverändert " in dem Sinn gebraucht wurde, daß die gefundenen Werte im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite liegen. Bei der Pregnandiolausscheidung wurden nur solche Werte als " angestiegen " bezeichnet, die sich um mindestens 1 mg von der Tagesmenge vor der Reizung unterscheiden und über 2 mg liegen. "Übereinstimmende Cytologie " besagt, daß die aufgrund des Vaginalzellbildes gestellte Zyklusphasendiagnose sich mit den gefundenen Pregnandiolwerten deckt.

In den Fällen III, IV, VII und VIII läßt sich keine Änderung der Pregnandiolausscheidung und des Smears nach der Portioreizung feststellen. Die Zyklen zeigen eine normale Länge. Die Corticoidausschüttung verhielt sich bei Fall IV und VIII im physiologischen Schwankungsbereich. In Fall III kam es am 1. Tag nach der Verschorfung zu einem mäßigen Anstieg, in Fall VII zu einem deutlichen Absinken der Corticoidsekretion.

In den Fällen I, II, V, VI, IX und X kam es nach der Paquelinisierung der Erosionen zu einem deutlichen Anstieg der Pregnandiolausscheidung und zwar wurde diese Erhöhung bei I, V, VI und IX am 2. Tag, bei den beiden übrigen Fällen bereits am 1. Tag nach der Reizung sichtbar. Das am 4. Untersuchungstag abgenommene Smearpräparat wies im Gegensatz zum Ausgangspräparat in allen Fällen auf einen Progesteroneinfluß hin. Durch Aufzeichnung des darauffolgenden Menstruationstermines zeigte sich, daß die Zyklen in den 6 Fällen eine deutliche Verkürzung aufwiesen. Die Menstruation trat nach einer Zeit von 14 - 16 Tagen nach der Reizung zwischen dem 21. und 25. Zyklustag auf. Die Corticoidausscheidung ließ in Fall VI ein significantes Absinken erkennen, während sich in den übrigen Fällen keine Beeinflussung durch die Reizung erkennen ließ. Die Werte hielten sich im Bereich der natürlichen Schwankung.

Während in den zuletzt aufgeführten Fällen eine Abhängigkeit der Pregnandiolausscheidung, der Zyklusverkürzung und des Einflusses auf das Vaginalzellbild von der Reizung angenommen werden muß, wird der Fall XI davon ausgenommen. Er zeigte zwar ebenfalls eine ausgeprägte Erhöhung der Pregnandiolwerte. Die Reizung fand jedoch bereits zur Zeit der spontanen Ovulation statt, so daß sich eine Abhängigkeit nicht mehr beurteilen läßt.

ZUSAMMENFASSUNG

Von 11 Frauen, die in der Follikelphase einer thermischen Portioreizung unterzogen wurden, zeigten 4 keinerlei Reaktion in der Pregnandiolausscheidung und im Vaginalabstrich, die Zyklen wiesen eine normale Länge auf.

6 Frauen reagierten auf den Reiz positiv im Sinne einer significanten Erhöhung der Pregnandiolausscheidung, des Smears und einer Zyklusverkürzung.

1 Fall entzieht sich der Beurteilung, da die Reizung zur Zeit der spontanen Ovulation durchgeführt wurde.

Am Tage der Reizung läßt sich bei allen Patientinnen keinerlei Änderung der Pregnandiol- und Corticoidausschüttung erkennen.

Der Ausgangswert der 17 Oxycorticosteroide lag im Durchschnitt bei 18o gamma.

In allen Fällen zeigte sich eine Übereinstimmung des Vaginalabstriches und der Pregnandiolmengen.

DISKUSSION

Die erhaltenen Ergebnisse verlangen eine Deutung hinsichtlich der Herkunft des Pregnandiol, des Reizverlaufes und der Reizwirkung.

Wie im allgemeinen Teil dieser Arbeit genau ausgeführt wurde, reagiert der Organismus auf einen unspezifischen Reiz mit einem spezifischen Anpassungssyndrom, welches bei Harnuntersuchungen in einer erhöhten Corticoidausscheidung sichtbar wird. Da gleichzeitig eine Sekretionseinschränkung der übrigen glandotropen Hypophysenhormone stattfindet, ist ein Absinken

der Keimdrüsenhormonausscheidung zu erwarten. Andererseits wurde nachgewiesen, daß bei größeren Belastungen auch die Pregnandiolausscheidung erhöht ist. Dieses vermehrt ausgeschiedene Pregnandiol muß als Metabolit der Nebennierenrindensteroide angesehen werden, denn man findet diese Erhöhung auch bei kastrierten Frauen und bei Männern.

Da gerade die 17 Oxycorticosteroide sehr rasch und significant im Sinne eines Anstieges auf eine Belastung reagieren, läßt sich aufgrund der von uns erhaltenen Werte, die eine significante Erhöhung vermissen lassen, eine durch die Paquelinisierung bedingte Stress - Reaktion des Organismus ablehnen.

Mit der Exclusion des Anpassungssyndromes wird gleichzeitig die Provenienz der gefundenen erhöhten Pregnandiolwerte von dem Nebennierenrindenstoffwechsel ausgeschlossen, bis auf die Mengen um 1 mg, die immer Ausdruck der Nebennierenrindenfunktion sind. Das bedeutet aber, daß die Pregnandiolwerte, die denen in der Luteinphase normaler Zyklen gefundenen entsprechen, das Abbauprodukt des im Ovarium, bezw. im Corpus luteum gebildeten Progesteron darstellen. Die Biosynthese des Progesteron findet im Ovarium jedoch frühestens zwei Tage vor der Ovulation und im Anschluß daran statt. Daraus muß gefolgert werden, daß der Reiz in den positiv verlaufenen Fällen eine Ovulation verursacht hat. Gestützt wird diese Folgerung durch den Nachweis des Progesteroneinflusses auf das Vaginalzellbild am 2. Tag nach der Reizung sowie durch den Eintritt der Menstruation 14 - 16 Tage nach der Paquelinisierung und die dadurch verursachte Zyklusverkürzung. Das Intervall zwischen Reizung und Menstruation spricht für die Konstanz der Corpus - Luteum - Phase von ca 14 Tagen.

Für den Weg des Reizes stehen zwei Möglichkeiten zur Diskussion:

a) Die Existenz einer direkten Verbindung zwischen Portio und Ovarium.

b) Der Verlauf des Reizes über das Zwischenhirn - Hypophysensystem zum Ovarium.

Aufgrund der eingangs geschilderten experimentellen Untersuchungen ist die 2. Möglichkeit die Näherliegende, zumal eine aufsteigende Verbindung von der Cervix zum Ovarium bisher noch nicht nachgewiesen werden konnte. Außerdem ist die Gonadotropinsekretion für die normale Ovarialfunktion erforderlich. Da die Frankenhäuserschen Ganglien keine reizaufnehmenden Organe darstellen, muß die Existenz spezifischer Receptoren in der Cervix - eventuell die Keiffer'schen Körperchen - welche den thermischen Reiz aufnehmen, diskutiert werden. Von da aus gelangt der Reiz auf neuralem Weg zu dem im Tuber cinereum vermuteten Sexualzentrum, welches den Reiz über den Hypophysenstiel - wahrscheinlich nach Umschaltung auf humorale Bahnen - zum Hypophysenvorderlappen weitergibt. Dort bewirkt er eine kurzfristige Stimulation der gonadotropen Hormonproduktion.

Ungeklärt ist noch, ob die Stimulation von der Reizstärke abhängig ist. Zu groß darf jedenfalls der Reiz nicht sein, da sonst die Stress - Reaktion mit überwiegender ACTH Sekretion in den Vordergrund treten dürfte.

Das FSH und ICSH gelangen auf dem Blutweg zum Ovarium. Treffen diese Hormone auf Follikel, die mindestens zwei Granulosazellschichten aufweisen, so bewirken sie - wahrscheinlich auf humoral-nervösem Weg - eine Beschleunigung des Follikelwachstumes. Ist die Follikelreifung bereits fortgeschritten oder befindet sich der Follikel schon in der zweiten Ruhephase, so kann die durch den Reiz inducierte Gonadotropinausschüttung genügen, den Follikel zum Platzen zu bringen. Die Folge ist dann eine gesteigerte Progesteronsynthese und somit eine erhöhte Pregnandiolausscheidung. Das Vaginalzellbild zeigt durch die Progesteroneinwirkung die typischen Regressionszeichen und die nächste Menstruation setzt nach konstanter Dauer der Lutealphase ein.

Unbedingte Voraussetzung für das Wirksamwerden des Reizes ist

außer der Intaktheit des Zwischenhirn - Hypophysensystemes eine normale bezw. fortgeschrittene Follikelreifung. Wir sprechen daher auch besser nicht von provocierter, sondern im Sinne R i e b o l d ' s von " VERFRÜHT AUFTRETENDER TERMINOVULATION " im Anschluß an eine Reizung der Cervix.

So lassen sich nicht nur unsere 6 positiv und 4 negativ verlaufenen Fälle erklären, sondern auch die von B r e m o n d 1955 mitgeteilte Beobachtung einer gelegentlichen Zyklusverkürzung nach Paquelinisierung der Cervix in der Follikelphase.

Es liegt ferner die Vermutung nahe, daß auch ein Teil der Kriegsurlauber- und Vergewaltigungskonzeptionen, die in der frühen Follikelphase nachgewiesen werden konnten, auf dem oben aufgezeichneten Mechanismus der Reizwirkung beruhen.

Eine Sekretionsumstellung, das heißt eine erhöhte Pregnandiolausscheidung bei gleichzeitig verminderter Corticoidausscheidung, konnte nicht nachgewiesen werden. Die Konkordanz der Zyklusdiagnostik durch chemische Hormonbestimmungen oder durch die Vaginalzellbilder muß für normale Zyklen bestätigt werden.

KASUISTIK AD B

In Gruppe B wurde bei 1o Frauen im Alter zwischen 18 und 37 Jahren mit pathologischen Zyklen die Pregnandiolausscheidung nach Verschorfung einer Portioerosion oder nach Cervixdilatation kontrolliert. Die Versuchsanordnung entspricht derjenigen der normalen Zyklen.

Die Paquelinisierung wurde bei 4 Patientinnen mit Adnexreizblutungen bei Salpingo - Oophoritiden durchgeführt. Bei 6 Frauen - 2 Pat. mit einem anovulatorischen Zyklus, 1 Pat. mit einer anovulatorischen Oligomenorrhoe, 1 Pat. mit einer sekundären Amenorrhoe, 1 Pat. mit Verdacht auf ein Sheehan - Syndrom und 1 Pat. mit Verdacht auf ein Cushing - Syndrom - gelangte als stärkerer Reiz die Cervixdilatation zur Anwendung.

Fall XII Frl. Fi. 18 Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 13 Jahren
28/6 Tage
L.P. 5.8.1958, seither Blutung

Diagnose: Salpingo - Oophoritis

Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
22.9.58	1200	0,99	0,79	247
23.9.58 Paquelin	1020	0,99	0,79	273
24.9.58	1240	2,2	1,76	260
25.9.58	1300	1,43	1,14	203

Cytologie am 22.9.58: Hohe FH Wirkung ohne Zeichen eines Progesteroneinflusses.

am 25.9.58: Deutlich herabgesetzte FH Wirkung mit Zunahme der in Haufen liegenden und gefalteten Zellen. Bläschenförmige Kerne.

Monophasischer Temperaturverlauf.

Fall XIII Frl. Ot. 22 Jahre 0 para ausreichender AZ

Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
26 - 28/4 - 5 Tage
L.P. Blutung seit 2.6.58

Diagnose: Salpingo - Oophoritis

Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg
28.8.58	1200	0,44	0,35
29.8.58 Paquelin	1250	0,88	0,70
30.8.58	900	1,08	0,86
31.8.58	1150	1,65	1,32

Die Cytologie ergab fast nur endocervicale Zellen.

Monophasischer Temperaturverlauf.

Fall XIV Frl. Al. 19 Jahre mäßiger AZ

Regelanamnese: Menarche mit 12 Jahren
24/6Tage
L.P. Blutung seit 28.8.58

Diagnose: Salpingo - Oophoritis

Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
24.9.58	91o	1,21	o,97	117
25.9.58 Paquelin	18oo	o,99	o,79	177
26.9.58	84o	1,49	1,2	162
27.9.58	12oo	1,32	1,o6	78

Cytologie am 24.9.58: Mittlere FH Wirkung. Progesteroneinfluß nicht sicher auszuschließen.

am 27.9.58: Kein wesentlicher Unterschied. Leicht vermehrte Zellfaltung.

Monophasischer Temperaturverlauf.

Fall XV Frau Mü. 34 Jahre guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28/4 Tage
L.P. Blutung seit 15.8.58

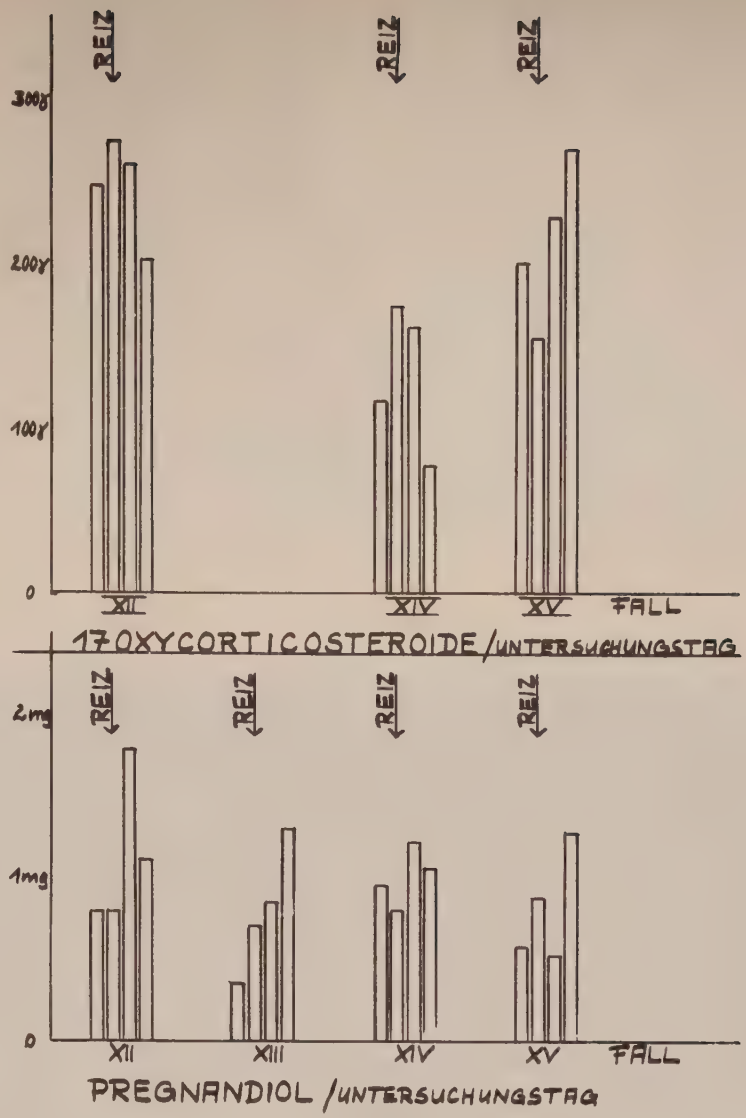
Diagnose: Salpingo - Oophoritis

Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
7.1o.58	12oo	o,72	o,58	2o3
8.1o.58 Paquelin	118o	1,1	o,88	156
9.1o.58	13oo	o,66	o,53	234
1o.1o.58	122o	1,6	1,28	172

Cytologie am 6.1o.58: Hohe FH Wirkung.

am 1o.1o.58: Praktisch unveränderter Befund

Monophasischer Temperaturverlauf.



Nr. 6 Zur Abbildung: Graphische Darstellung der Hormonausscheidung

Oben: 17 Oxycorticosteroide

Abszisse: jeweils 4 Untersuchungstage der Fälle XII - XV

Ordinate: Ausscheidungshöhe in gamma

Unten: Pregnandiol:

Abszisse: wie oben

Ordinate: Ausscheidungshöhe in mg

Fall XVI Frau He. 33 Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 12 1/2 Jahren
28/3 - 4 Tage
L.P. 1.3.1959

Diagnose: Durch Basaltemperaturmessung nachgewiesene monophasische Zyklen.

Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
1o.3.59	148o	o,86	o,69	117
11.3.59 Dilatat.	8oo	o,86	o,69	32
12.3.59	84o	1,14	o,91	---
13.3.59	7oo	1,23	o,97	36

Histologie: Proliferierendes Endometrium

17 Ketosteroide: 9,45 mg

Monophasischer Temperaturverlauf.

Fall XVII Frau Sche. 37 Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 12 Jahren
25 - 28/3 - 4 Tage
L.P. 13.2.59

Diagnose: Primäre Ehesterilität bei anovulatorischen Zyklen.

Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
4.3.59	66o	5,61	4,49	112
5.3.59 Dilatat.	64o	5,17	4,14	83
6.3.59	55o	6,64	5,31	98
7.3.59	7oo	8,1	6,48	1oo

17 Ketosteroide: 9,17 mg

Cytologie: Hypofollikulinie mittleren Grades

Basaltemperatur ab 4.3.59 biphasisch

Fall XVIII Frau Ha. 23 Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 15 Jahren
2 - 3 Mon./5 - 6 Tage
L.P. 14.1o.58 Proluton

Diagnose: Primäre Sterilität bei anovulatorischen Oligomenorrhoeen

Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
3o.1o.58	1ooo	o,6	o,48	13o
31.1o.58 Dilatat.	58o	o,44	o,35	137
1.11.58	14oo	1,36	1,o9	182
2.11.58	9oo	1,54	1,23	164
6.11.58	95o	1,5	1,2	158

17 Ketosteroide: 13,57 mg

Cytologie am 3o.1o.58: FH Wirkung dem 8. Zyklustag entsprechend.
am 2.11.58: Progesteroneinfluß, Zellfaltung und Haufenbildung deutlich.
am 7.11.58: Typisches Luteinphasenbild.

Monophasischer Temperaturverlauf. Die nächste Periode setzte erst nach Gabe von Primosiston i.m. am 26.12.1958 ein.

Fall XIX Frl. St. 21 Jahre 0 para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 14 Jahren
28/3 Tage

Diagnose: Sekundäre Amenorrhoe nach Milieuwechsel

Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
3.2.59	56o	1,o1	o,81	218
4.2.59 Dilatat.	6oo	o,9	o,72	255 Evipannarkose
5.2.59	112o	o,97	o,78	476
6.2.59	6oo	1,36	1,o9	172

Cytologie am 2.2.59: Hypofollikulinie mittleren Grades
am 6.2.59: Unveränderter Befund

Monophasischer Temperaturverlauf.

Fall XX Frau Le. 32 Jahre I para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 11 Jahren
früher 27/4 Tage
1952 Spontangeburt, seither Amenorrhoe

Diagnose: Verdacht auf Sheehan - Syndrom

Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
3.12.58	92o	o,66	o,53	84
4.12.58 Dilatat.	15oo	o,55	o,44	87
5.12.58	142o	o,75	o,6	148
6.12.58	115o	1,o3	o,82	138

17 Ketosteroide: 7,73 mg

Cytologie am 2.12.58: Hypofollikulinie leichten bis mittleren Grades. Geringer androgener Einfluß
am 6.12.58: Deutlich sichtbarer dämpfender Einfluß auf die FH Wirkung. Es kann aber auch ein androgener Effekt sein.

Monophasischer Temperaturverlauf.

Fall XXI Frl. Kf. 28 Jahre O para guter AZ

Regelanamnese: Menarche mit 17 Jahren
immer unregelmäßig
L.P. 31.1.1959

Diagnose: Oligomenorrhoe, Verdacht auf Cushing - Syndrom

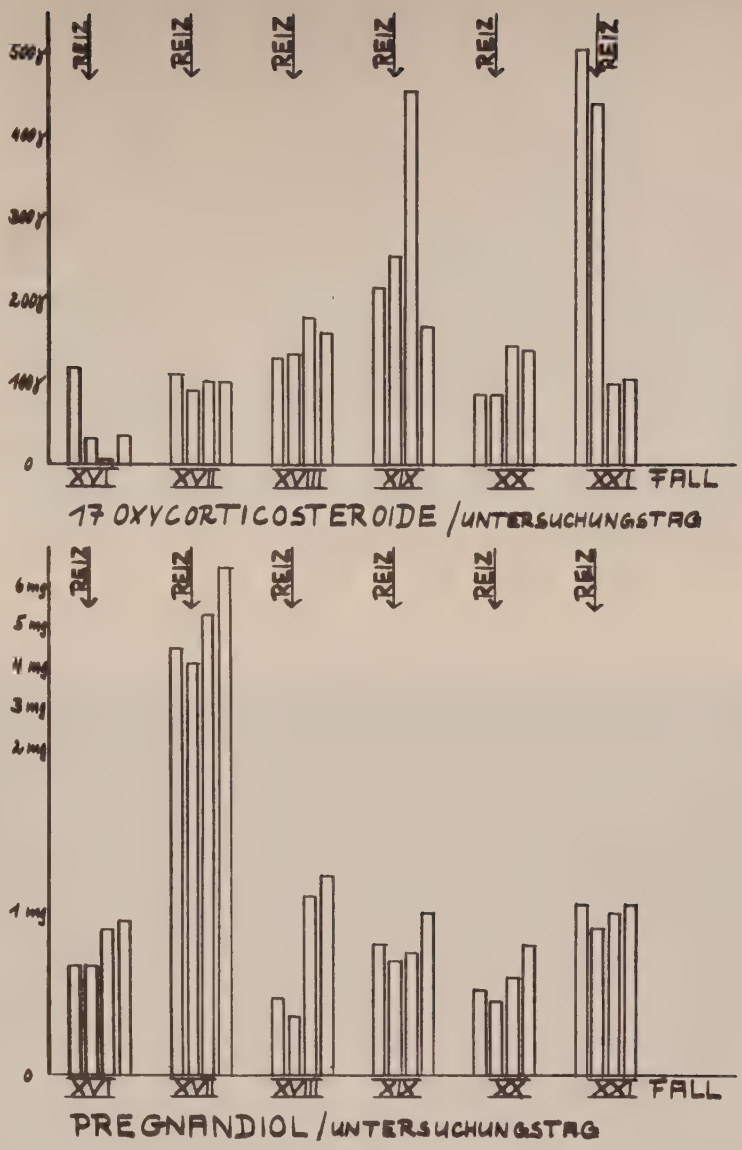
Datum	Harnmenge in ml	Pregnandiol-diacetat mg	Pregnandiol mg	Corticoide Gamma
18.2.59	98o	1,36	1,o9	5o7
19.2.59 Dilatat.	6oo	1,12	o,96	442
2o.2.59	82o	1,28	1,o2	98
21.2.59	1ooo	1,36	1,o9	1o4

17 Ketosteroide: 18 mg

Cytologie am 17.2.59: Hypofollikulinie leichten Grades, androgener Hormoneinfluß möglich.
am 21.2.59: Geringer Anstieg der FH Wirkung möglich.

Histologie: Frühes Proliferationsstadium

Monophasischer Temperaturverlauf.



Nr. 7 Zur Abbildung: Graphische Darstellung der Hormonausscheidung
Oben: 17 Oxycorticosteroide
Abszisse: jeweils 4 Untersuchungstage der Fälle XVI - XXI
Ordinate: Ausscheidungshöhe in gamma
Unten: Pregnandiol
Abszisse: wie oben
Ordinate: Ausscheidungshöhe in mg

ÜBERSICHTSTABELLE I

Fall	Reiz	Corticoide n.d. Reiz 1.Tag	2.Tag	Pregnandiol n.d. Reiz 1.Tag	2.Tag	Cytologie	Basaltemp.
XII	Paqu.	unver- ändert	abge- sunk.	ange- stieg.	unver- ändert	keine Über- einstimmung	monophas.
XIII	Paqu.			unver- ändert.	unver- ändert		monophas.
XIV	Paqu.	ange- stieg.	abge- sunk.	unver- ändert	unver- ändert	überein- stimmend	monophas.
XV	Paqu.	ange- stieg.	abge- sunk.	unver- ändert	unver- andert	überein- stimmend	monophas.
XVI	Dil.	abge- sunk.	abge- sunk.	unver- andert	unver- andert		monophas.
XVII	Dil.	unver- andert	unver- ändert	ange- stieg.	ange- stieg.	keine Über- einstimmung	biphas.
XVIII	Dil.	ange- stieg.	ange- stieg.	unver- andert	unver- ändert	keine Über- einstimmung	monophas.
XIX	Dil.	ange- stieg.	abge- sunk.	unver- andert	unver- ändert	überein- stimmend	monophas.
XX	Dil.	ange- stieg.	ange- stieg.	unver- ändert	unver- ändert	überein- stimmend	monophas.
XXI	Dil.	abge- sunk.	abge- sunk.	unver- ändert	unver- ändert	überein- stimmend	monophas.

In den Fällen XII - XV, bei denen jeweils eine mehrere Wochen anhaltende Dauerblutung bestanden hatt, ließ sich nur bei einer Patientin (XII) am 1. Tag nach der Reizung ein geringer Anstieg der Pregnandiolausscheidung nachweisen, die Cytologie sprach für einen Progesteroneffekt auf die Vaginalschleimhaut, die Beobachtung der Basaltemperatur ergab jedoch keine Phasenänderung. Die Menstruation trat 24 Tage nach der Reizung ein. Die 3 übrigen Fälle zeigen keine Beeinflussung der Pregnandiolwerte, der Basaltemperatur und des Vaginalzellbildes durch die Reizung.

Die Corticoidausschüttung zeigte in 2 Fällen am 1. Tag nach der Paquelinisierung einen geringen Anstieg, um am 2. Tag wieder abzusinken.

In Fall XVI wurde nach der Dilatation ein Absinken der Corticoide sichtbar, die Pregnandiolwerte blieben unverändert und die Basaltemperatur monophasisch.

Der Fall XVII ergab unveränderte Corticoid- und erhöhte Pregnandiolwerte bei biphasischem Temperaturverlauf. Obwohl drei vorhergehende Zyklen einen eindeutig monophasischen Verlauf aufwiesen, sprechen die Ausgangswerte für eine spontan stattgefundene Ovulation. Die nach der Dilatation gemessenen Pregnandiolmengen dürfen daher nicht als reizbedingt angesehen werden.

In Fall XVIII kam es zu einer Corticoiderhöhung, die Pregnandiolwerte blieben im wesentlichen unverändert, die Basaltemperatur verlief monophasisch. Die 17 Ketosteroide waren gering erhöht. Das Vaginalzellbild entsprach demjenigen der Lutealphase.

Im Fall XIX stiegen aufgrund einer erforderlichen Evipannarkose die Corticoide auf das Doppelte an. Pregnandiolausscheidung, Smear und Basaltemperatur zeigten keine reizbedingte Beeinflussung.

In Fall XX wurde außer einer Corticoiderhöhung keine Änderung der Pregnandiolwerte, des Smears und der Temperaturkurve sichtbar.

Die in Fall XXI erhaltenen Corticoid- und 17 Ketosteroidwerte stützen die Diagnose eines Cushing - Syndromes. Pregnandiolausscheidung, Cytologie und Basaltemperatur blieben unbeeinflußt. Die Corticoide sanken von rund 500 gamma auf 100 gamma post dilatationem ab.

ZUSAMMENFASSUNG

Von 1o Patientinnen, die bei pathologischen Zyklen entweder einer thermischen oder mechanischen Cervixreizung unterzogen wurden, zeigten 9 keine Änderung der Pregnandiolausscheidung. Die zur Kontrolle registrierte Basaltemperaturkurve wies dementsprechend einen monophasischen Verlauf auf. Bei drei Patientinnen deckte sich die mit Hilfe des Smears gestellte hormonale Diagnose nicht mit dem aufgrund der Pregnandiolwerte erhobenen Befund.

Die Werte einer Patientin entziehen sich der Beurteilung, da bereits vor der Reizung bei biphasischem Temperaturverlauf Lutealphasenwerte gefunden wurden, so daß angenommen werden muß, daß die Ovulation spontan stattgefunden hatte.

Die Corticoidausscheidung zeigt kein einheitliches Verhalten. Bei 5 Patientinnen ließ sich am ersten Tag nach der Reizung ein Anstieg feststellen, der bei einer Patientin auf die Evipannarkose zurückgeführt werden muß. In zwei Versuchsreihen kam es zu einem Absinken und die Werte zweier weiterer Patientinnen blieben unbeeinflußt. Eine Gesetzmäßigkeit läßt sich nicht ableiten.

DISKUSSION

Die oben beschriebenen Ergebnisse nach Reizung der Cervix bei pathologischen Zyklen sprechen gegen eine reizbedingte Auslösung eines Anpassungssyndromes. Die in einigen Fällen festgestellte Erhöhung der Corticoidausschüttung läßt sich zwar im Sinne einer ACTH Stimulierung deuten, die Nebennierenrindenstoffwechselaktivierung ist jedoch nicht so erheblich, daß sie sich in der Pregnandiolausscheidung abzeichnen würde.

Ein Vergleich der geschilderten Befunde mit denen von S e v e l a

und Mitarb. (35) führt zu dem Schluß, daß eine Cervixreizung reflektorisch die Hormonproduktion der Adenohypophyse beeinflussen kann. Die durch die Reizung der Portioreceptoren inducierte Stimulierung der Gonadotropinsekretion im Sinne einer Erhöhung wird bei der Bestimmung des Progesteronabbauproduktes Pregnandiol im Harn nur dann sichtbar, wenn die vermehrt ausgeschiedenen Gonadotropine zu einer Ovulation führen. Dies ist jedoch nur bei Vorhandensein von fast ausgereiften Follikeln im Ovarium möglich und setzt voraus, daß sowohl das Ovarium als auch das Zwischenhirn - Hypophysensystem funktionell gesehen intakt ist.

Für die Praxis läßt sich aus dem Gesagten der Schluß ziehen, daß bei der Sterilitätsbehandlung eine mechanische Irritation der Genitalsphäre - z. B. endocervicale Maßnahmen - nur dann einen Erfolg versprechen, wenn die Sterilität nicht auf einer hormonellen Insuffizienz beruht.

Eine Aussage aufgrund dieser Befunde über die Ursache der Zyklusstörung ist nicht möglich. Lediglich im Fall XXI ist die Vermutung eines Bremseffektes der vermehrt gebildeten androgenen Stoffe auf die Gonadotropinproduktion naheliegend.

Bei pathologischen Zyklen scheinen wiederholte chemische Hormonbestimmungen in der Zyklusdiagnostik zuverlässigere Ergebnisse zu liefern als die funktionelle Smeardiagnostik.

Bei Verfolgung des weiteren Zyklusverlaufes nach der Reizung konnte keine Besserung oder Regulierung der Zyklen festgestellt und somit die Beobachtung K a n d i n o w a ' s (39) nicht bestätigt werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Einer kurzen Schilderung der heute üblichen Ansicht über die Follikelreifung und Ovulation beim Menschen, sowie Erwähnung der paracyclischen und provocierten Ovulationstheorie, folgt eine Übersicht der bekannten Literatur über die extrahormonale Beeinflussung des zyklischen Geschehens bei der Frau und verschiedenen Tierarten. Die aufgrund ausgedehnter experimenteller Untersuchungen gewonnene Anschauung über die mögliche Reizleitung von Receptoren im Cervix - Vaginal - Bereich zum Zwischenhirn-Hypophysensystem und von da aus über das Ovarium zur Uterusmucosa und Vaginalschleimhaut wird ausführlich dargelegt.

Daran schließen sich die für diese Arbeit wesentlichen Kenntnisse über Herkunft, Stoffwechsel und Ausscheidung des Pregnandiol und der 17 Oxycorticosteroide, sowie ein kurzer Hinweis auf die Aussagemöglichkeit der funktionellen Smeardiagnostik.

Der methodische Teil schildert im wesentlichen das erstmals zur Anwendung gelangte Pregnandiolbestimmungsverfahren von K l o p p e r und Mitarb., sowie eigene Untersuchungen.
Die Methodik der 17 Oxycorticosteroidbestimmung, der Smearabnahme und Färbung und der Reizung wurde nur kurz dargestellt.

Die eigenen Ergebnisse des speziellen Teiles wurden durch 243 Hormonanalysen und zusätzlichen Smearuntersuchungen bei 21 Patientinnen gewonnen.
Das Untersuchungsmaterial bestand aus:
A) 11 normalen Zyklen in der Follikelphase
B) 1o pathologischen Zyklen verschiedener Genese.

Die Ergebnisse zeigen in Gruppe A in 6 Fällen eine deutliche Erhöhung der Pregnandiolausscheidung, eine Zyklusverkürzung und ein damit übereinstimmendes Vaginalzellbild.

Daraus wurde gefolgert, daß die reizbedingte erhöhte Gonadotropinsekretion in der Lage ist, einen sich kurz vor vollendeter Reife befindlichen Follikel vorzeitig zum Platzen zu bringen. Es wird dafür die Bezeichnung " VERFRÜHTE TERMINOVULATION " von R i e b o l d übernommen.

In Gruppe B konnte in keinem Fall eine durch den gesetzten Reiz verursachte Änderung der Pregnandiolausscheidung beobachtet werden. Dadurch erfuhr die bei A dargelegte Theorie eine Unterstützung, insofern, als das Wirksamwerden des Reizes in der Ausscheidung des Pregnandiol nur dann sichtbar wird, wenn die Reizung eine Ovulation bewirkt.

Aufgrund gleichzeitig durchgeführter Bestimmungen der Corticoidausscheidung im Harn konnte eine Stress - Reaktion sowie die Herkunft des Pregnandiol vom Nebennierenrindenstoffwechsel ausgeschlossen werden.

Die Konkordanz der funktionellen Smeardiagnostik und der chemischen Hormonbestimmungen konnte während des normalen Zyklus bestätigt werden. Bei pathologischen Zyklen dürften die durch Hormonanalysen gewonnenen Aussagen über die Ovarialfunktion zuverläßiger sein.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) A r a y a R.
Théorie de la menstruation et ses fondements.
Gynéc. et Obstét. 36/427/1937

2) T a k a t a M.
Zur Ermittlung des Ovulationstages bei der Frau mit Hilfe der " Flockungsreaktion " im Serum.
Arch. Gynäk. 167/2o4/1938

3) K r e i s J.
Hormones sexuelles et menstruation.
Gynéc. et Obstét. 34/146/1935

4) S n o e c k J.
Réflexions sur le déterminisme neurohormonal de l'ovulation.
Bull. Fed. Soc. Gynec. et Obstet. 4/516/1952

5) T i e t z e K.
Der weibliche Zyklus und seine Störungen.
Biologie und Pathologie des Weibes, Band II
Verlag Urban und Schwarzenberg 1952

6) K n a u s H.
Über den Zeitpunkt der Konzeptionsfähigkeit des Weibes im Intermenstruum.
MMW 1157/1929

7) O g i n o K.
Ovulationstermin und Konzeptionstermin
Zbl. Gynäk. 54/464/193o

8) K n a u s H.
Physiologie der Zeugung
Verlag Maudrich Wien 195o

9) C l a u b e r g C.
Ein neuer mitbedingender Faktor für die Ursache des Follikelsprunges und seine therapeutische Ausnützung.
Arch. Gynäk. 166/189/1938

1o) S m i t h I. T.
Some Observations on the rupture of the graafian follicles in rabbits.
Amer. J. Obstetr. 27/728/1934

11) S m i t h I. T.
Rupture of the graafian follicles.
Amer. J. Obstetr. 33/82o/1937

12) S m i t h I.T. und K e t t e r i n g h a m R. C.
Rupture of the graafian follicles.
Amer. J. Obstetr. 36/453/1938

13) Z a c h a r i a e F. und J e n s e n C.R.
Studies on the mechanism of ovulation. Histochemical and physicochemical investigations on genuine follicular fluids.
Acta endocrin. Kopenh. 27/343/1958

14) Z a c h a r i a e F.
Studies on the mechanism of ovulation. Permeability of the blood - liquor barrier.
Acta endocrin. Kopenh. 27/339/1958

15) B l o c k
zit. nach M a r t i u s H. Lehrbuch der Gynaekologie
Verlag Thieme, Stuttgart 1956

16) P a l m e r A.
Basal body temperature in disorders of ovarian function and pregnancy.
Surg. Gyn. Obstet. 75/768/1942

17) V o l l m a n n U.
Untersuchungen über die Körpertemperatur der Frau in Korrelation zu den Phasen ihres Zyklus.
Mschr. Geburtsh. Basel 111/121/194o

18) D ö r i n g G. K.
Temperaturzyklus der Frau
Ärztl. Forsch. 6/13/1952

19) D ö r i n g G. K.
Die Basaltemperaturmessung zur Bestimmung der fruchtbaren und unfruchtbaren Tage der Frau.
Dtsch. Ges. Wes. 422/1957

2o) S c h r ö d e r R.
Abhängigkeit der Zykluslänge von der Menstruation.
Zbl. Gynäk. 17/1943

21) S t i e v e H.
Der Einfluss des Nervensystems auf die Geschlechtsorgane
Psych. neurol. Wschr. 44/363/1942

22) B e s o l d F.
Die terminmäßige Ovulation
Zbl. Gynäk. 66/753/1942

23) B e s o l d F.
Historische und psychologische Bemerkungen zum Thema Ovulationsinterferenz.
Zbl. Gynäk. 79/1189/1957

24) D ö r i n g G. K.
Aussprache zum Vortrag A u g u s t i n: Beitrag zur Frage paracyclischer Ovulationen auf der 28. Tagung der Dtsch. Ges. f. Gynäk.
Zbl. Gynäk. 5/195/1952

25) C a f f i e r P.
Regelmäßiger Zyklus, Ovulation und Konzeption
Zbl. Gynäk. 17/681/1943

25a) C a f f i e r P.
Zur Frage der violenten Ovulation beim Menschen.
Zbl. Gynäk. 18/742/1942

26) S i e g e l P. W.
Bedeutung des Kohabitationstermines für die Befruchtungsfähigkeit der Frau und für die Geschlechtsbildung des Kindes.
MMW 21/748/1916

27) N ü r n b e r g e r L.
Kriegszeugung und ihre wissenschaftliche Verwertung.
MMW 252/1918

28) J ä g e r
Krieg und Geburtshilfe
Zbl. Gynäk. 35/857/1917

29) L i n z e n m e i e r G.
Zur Frage der Empfängniszeit der Frau : Hat Knaus oder Stieve recht?
Zbl. Gynäk. 11/1108/1947

3o) I b r ü g g e r A.
Zur Problematik der nervösen Beeinflussung der Eierstocksfunktion und des Ovulationstermines.
Zbl. Gynäk. 1/42/1951

31) S c h r a n k P. und K o c h K. H.
Untersuchungsergebnisse an 732 Vergewaltigungen.
Z. Geburtsh. 13o/2oo/1949

32) K n e e r M.
Zur Frage des Konzeptionsoptimums.
Geburtsh. und Frhlk. 9/564/1949

33) R i e b o l d G.
Weitere Bemerkungen über die provocierte Ovulation.
Zbl. Gynäk. 2/78/1943

34) F e e A. R. und P a r k e s A. S.
Studies on ovulation. The relation of the anterior pituitary body to ovulation in the rabbit.
J. Physiol. 67/383/1929

35) S e v e l a M., M a r s a l e k J., T a l a s M.
Gonadotropins excretion after dilatation of the cervix uteri in amenorrhoeic women.
Ceskoslov. Gynaek 22/36/352/1957

36) G a n u s s e n k o M. N.
Die Ausscheidung von Pitozin durch die Hypophyse während des Abortes und unter der Geburt.
Aus: Die reflektor. Wechselbeziehungen zw. d. Organismus der Mutter und dem Embryo.
Akademieverlag Berlin 1957

37) V a g o O., S p i n e r A., C o m a n A., O l t e t M.
Recherches expérimentales sur le barorécepteurs utérins.
C. r. Soc. franc. Gynec. 27/226/1957

38) L o t i s V. M.
On the receptor function of the uterus.
Akus. i. Ginec. 6/4o/1957

39) K a n d i n o w a T. A.
Diathermiekoagulation als Behandlungsmethode der Cervixerosion.
Akus. i. Ginec. 1/1949

4o) B r e m o n d E. et P.
Les effets immédiats du traumatisme du col sur l'evolution du cycle mentruel.
Gynéc. et Obstét. 54/653/1955

41) P u g o w i s c h n i k o w a M. A.
Veränderung des Pregnandiolgehaltes im Harn bei Frauen nach einer Diathermiepunktur des Uterushalses.
Aus: Die reflektorischen Wechselbeziehungen zwischen dem Organismus der Mutter und dem Embryo.
Akademieverlag Berlin 1957

42) V a n B e n e d e n
zit. nach T a p f e r S.: Weibliche Geschlechtsorgane der Versuchstiere.
Biologie und Pathologie des Weibes Band I
Urban und Schwarzenberg 1953
Org. Text : Arch. Biol. 1/188o

43) H e a p e W.
The sexual season of mammals
Quart. I. microsc. Sci. London 19oo

44) H a m m o n d J. and W a l t o n
Notes on ovulation and fertilisation in ferret.
J. exper. Biol. 11/3o7/1934

45) M a r s h a l l F. H. A. and J o l l y
Proc. roy. Soc. London 76/395/19o5

46) W i e s n e r B. P.
Sitzungsbericht der Akademie der Wissenschaften
Akad. Anz. 21/22/1925

47) P o r t e r R. W., C a v a n a u g h E. B., C r i t c h l o w B. V. and S a w y e r Ch. H.
Localized changes in electrical activity of the hypothalamus in estrous cats following vaginal stimulation.
Amer. J. Physiol. 189/145/1957

48) M a r s h a l l F. H. A. and V e r n e y E. B.
Occurrence of ovulation and pseudopregnancy in rabbit as result of central nervous stimulation.
J. Physiol. 86/327/1936

49) W e s t m a n A. und J a c o b s o h n D.
Endokrinologische Untersuchungen an Kaninchen mit durchtrenntem Hypophysenstiel.
Acta obstetr. scand. 2o/392/194o

5o) W e s t m a n A.
Die Wirkung transorbital an das Tuber cinereum injizierten Novocains auf die Ovulation.
Acta obstetr. scand. 22/16/1942

51) K u r a c h i K. und S u c h o w s k y G.
Zur Frage der Beziehung Hypothalamus zur Ovulation beim Kaninchen.
Acta endocrin. Kopenh. 29/27/1958

52) M a r k e e I. B., E v e r e t t I. W., S a w y e r Ch. H.
The relationship of the nervous system to the release of gonadotropin and the regulation of the cycle.
Rec. Progr. in Hormone Res. 7/139/1952

53) R o s e n k r a n z W.
Durch Wechselstromreizung des Gehirnes bedingte Veränderungen am weiblichen Genitale der Ratte.
Zschr. Biol. 1o7/314/1955

54) W e s t m a n A.
Über den Einfluss der Elektroschockbehandlung auf den Sexualzyklus.
Klin. Wschr. 21/712/1942

55) W e s t m a n A.
Der Einfluss des Hypophysenzwischenhirnsystems auf die Sexualfunktionen.
Schweiz. Med. Wschr. 72/113/1942

56) F e r g u s o n I. K. W.
A study of the motility of the intact uterus at term.
Surg. Gyn. Obstet. 73/359/1941

57) H a r r i s G. W.
Physiology of hypothalamus and pituitary gland in relationship to gynaecology.
Arch. Gynäk. 183/35/1953

58) M o r i c a r d R. et G i r o C.
Das nervale Endsystem des Genitaltraktes. Anatomie und physiologische Probleme.
Bull. Fed. Soc. Gynec. et Obstet. 9/279/1957

59) J u n g H.
Erregungsleitung und Erregungsbildung am Uterus.
Z. Geburtsh. und Gynäk. 147/51/1956

6oa) H u b e r R.
Zur Frage nach dem " pacemaker " am menschlichem Uterus.
Fortschritte Geburtsh. und Gynäk. vol. 7/99/1958

60b) K e i f f e r H.
Le système nerveux végétatif de l'uterus humain.
Bull. Acad. Med.Belg. 12/319/1932

60c) K e i f f e r H.
De l'existence dans le corps de l'uterus humain, d'appareils nerveux plus ou moins systematisés, certains d'entre eux semblant jouer le role de récepteurs sensoriels pour les muscles.
Bull. Acad. Med. Belg. 1/508/1936

61) B i c k e n b a c h W., D ö r i n g G. K.
Die neurohormonale Regulation der weiblichen Genitalfunktion.
Dtsch. Med. Wschr. 76/504/1951

62) C a m u s J., R o u s s y G.
Endocrin. 4/507/1920
zit. nach A. W e s t m a n : Die neurohormonale Steuerung des Hypophysenzwischenhirnsystemes und ihre Störungen.
Biologie und Pathologie des Weibes Band I
Urban und Schwarzenberg 1953

63) B a i l e y P., B r e m e r T.
Arch. int. Med. (am) 28/773/1921
zit. nach A. W e s t m a n : Die neurohormonale Steuerung des Hypophysenzwischenhirnsystemes und ihre Störungen.
Biologie und Pathologie des Weibes Band I
Urban und Schwarzenberg 1953

64) W e s t m a n A.
Die übergeordnete Regulation des Zyklus.
Arch. Gynäk. 183/131/1953

65) I m a i K.
Effects of progesterone on endocrine system determined by means of P 32.
J. Jap. Obstet. Gyn. Soc. 1/351/1953

66) H o h l w e g W.
Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovarium nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon.
Klin. Wschr. 13/92/1934

67) H e r o l d L., E f f k e m a n n G.
Die Bedeutung des vegetativen Nervensystemes für die innersekretorische Funktion des Hypophysenvorderlappens.
Arch. Gynäk. 167/389/1938

68) B o r e l l U., W e s t m a n A. und O r s t r ö m A.
Studies on functions of hypophyseas diencephalic system and of ovaries by means of radioactive phosphorus.
Gynaecologia 123/186/1947

69) B o r e l l U., W e s t m a n A. und O r s t r ö m A.
Phosphate metabolism in hypophyseal diencephalic system and ovaries of rats determined by means of P 32.
Acta Physiol. scand. 15/245/1948

7o) B o r e l l U. und W e s t m a n A.
Effect of oestrogen on phosphate turnover in hypophyseal-diencephalic system.
Acta endocrin. 3/111/1949

71) H i l l R. T.
Variation in activity of rabbit hypophysis during reproductive cycle.
J. Physiol. Brit. 83/129/1934

72) H a r r i s G. W.
Induction of pseudopregnancy in rat by electrical stimulation through head.
J. Physiol. Brit. 88/361/1936

73) N o w a k o w s k i H.
Zur Auslösung der Ovulation durch elektrische Reizung des Hypothalamus beim Kaninchen und ihre Beeinflussung durch Rückenmarksdurchtrennung.
Acta Neuroveg. 1/13/39/195o

74) H o h l w e g W. und J u n k m a n n K.
Die hormonal - nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens.
Klin. Wschr. 2/321/1932

75) B r o o k s C. Mc.
Study of mechanism whereby coitus excites ovulation producing activity of rabbits pituitary.
Amer. J. Physiol. 121/157/1938

76) W e s t m a n A.
Klinische und experimentelle Untersuchungen über Hypophysentransplantationen.
Acta obstetr. scand. 2o/118/194o

77) J a c o b s o h n D. und W e s t m a n A.
On structure and function of mammary glands after hypophysectomy and transection of hypophyseal stalk in rats.
Acta Physiol. scand. 9/284/1945

78) D o n o v a n B. T. and H a r r i s G. W.
Nature 174/5o3/1954
zit. nach A. W e s t m a n : Die neurohormonale Steuerung des Hypophysenzwischenhirnsystems und ihre Störungen.
Biologie und Pathologie des Weibes 1. Erg. Band
Urban und Schwarzenberg 1957

79) F o r t i e r C. and S e l y e H.
Adrenocorticotrophic effect of stress after severance of hypothalamo - hypophyseal - pathways.
Amer. J. Physiol. 159/433/1949

8o) F o r t i e r C.
Dual control of adrenocorticotrophin release.
Endocrin. 49/782/1951

81) H a r r i s G. W. and J a c o b s o h n D.
Functional grafts of anterior pituitary gland.
Proc. Roy. Soc. Biol. 139/263/1952

82) S p a t z H., D i e p e n R. und G a u p p V.
Zur Anatomie des Infundibulum und des Tuber cinereum beim Kaninchen. Zur Frage der Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus.
Dtsch. Z. Nervenhlk. 159/229/1948

83) G r e e n I. D.
Histology of hypophyseal stalk and median eminence in man with special reference to blood vessels, nerve fibers and peculiar neurovascular zone in this region.
Anat. Record 1oo/273/1948

84) S p a n n e r R.
Die Bedeutung der Hypophysenpfortadern für die Blutströmungsmöglichkeiten zwischen Hypophyse und Hypothalamus.
Klin. Wschr. 3o/721/1952

85) B a r g m a n n W. und H i l d W.
Acta anat. 8/264/1949
Über die Morphologie der neurosekretorischen Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse.

86) S a w y e r Ch., M a r k e e I. E., H o l l i n s h e a d.
Inhibition of ovulation in rabbit by adrenergic - blocking agent dibenamine.
Endocrin. 41/395/1947

87) S a w y e r Ch. H., M a r k e e I. B., E v e r e t t I.W.
Blockade of neurogenic stimulation of rabbit adenohypophysis by banthine.
Am. J. Physiol. 166/223/1951

88) G r e e n I. D. and H a r r i s G. W.
Neurovascular link between neurohypophysis and adenohypophysis.
J. Endocrin. 5/136/1947

89) B u c h h o l z R.
Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Sexualhormonforschung und ihre Bedeutung für die Praxis.
Geburtsh. und Frhlk. 17/581/1957

9o) H i s a w F. L. and A s t w o o d E. B.
Physiology of reproduction.
Annual Rev. Physiol. 4/5o3/1942

91) D i c z f a l u s y E. und H e i n r i c h s H. D,
Gonadotropine und ihre Bedeutung.
Arch. Gynäk. 187/556/1956

92) B o r t h R., L u n e n f e l d B. and de W a t t e v i l l
Tägliche Gonadotropin- und Steroidhormonausscheidung im Harn während des Zyklus.
Fert. and. Steril. 8/233/1957

93) D l h o s E.
Das gonadotrope Hormon und die Ovulation.
Acta gynaec. brunens. clin. II 3/123/1956

94) K o p p e n K.
Histologische Untersuchungsergebnisse über die Nervenversorgung des Ovars beim Menschen.
Zbl. Gynäk. 72/915/1950

95) E m a n u e l R.
Experimentelle Untersuchungen zur Neuroregulation des Ovariums.
Z. Geburtsh. 124/44/1942

96) P o d l e s c h k a K., D w o r z a k H.
Über Autotransplantationen von Ovarien in die vordere Augenkammer des Kaninchens.
Zbl. Gynäk. 57/2114/1933

97) B u r g e r H.
Über das Verhalten der Cholinesterase des Endometrium bei der Frau im Verlauf des Menstruationszyklus.
Arch. Gynäk. 190/1/1957

98) Z a n d e r J.
Die gestagen wirksamen Hormone im Organismus.
Geburtsh. und Frhlk. 17/876/1957

99) S i e g e r t F.
Ergebnisse der Ovarialtransplantation nach Verlust der Keimdrüsen.
Med. Klin. 25/1845/1929

100) S i e g e r t F.
Ergebnisse der Ovarientransplantation beim Menschen unter gleichzeitiger Einwirkung künstlicher Hormonzufuhr.
Zbl. Gynäk. 55/2686/1931

101) B i c k e n b a c h W.
Die klinische Wirksamkeit von homoioplastischer Transplantation und Autotransplantation des Ovars.
Geburtsh. und Frhlk. 163/146/1932

102) C h a m p y C. and D r e y f u ß
Compt. rend. soc. Biol. 124/640/1950
zit. nach: R. A m m o n, Die Gewebshormone.
Biologie und Pathologie des Weibes II Erg. Band.
Urban und Schwarzenberg 1958

103) C h a m p y C., C o u j a r d R. et D e m a y M.
La sensibilité aux hormones ses characteristiques et son mécanisme.
Annual. Endocrin. 11/195/1950

104) M a r c h e t t o G.
Die Wirkung von Acetylcholin bei funktioneller Amenorrhoe.
Riv. osetr. 34/151/1952

1o5) U r g e l l
zit. nach M. C u s i : Untersuchung der Eierstocksfunktion. Hormonbestimmung oder Endometriumbiopsie?
Gynaekologia 143/292/1957

1o6) B u t e n a n d t A. und S c h m i d t J.
Überführung des Pregnandiols in Corpus - luteum - Hormon.
Ber. dtsch. chem. Ges. 67/19o1/1934

1o7) B u t e n a n d t A.
Über das Pregnandiol, einen neuen Sterinabkömmling aus Schwangerenharn.
Ber. dtsch. chem. Ges. 63/ 659/193o

1o8) P l o t z E. J. und D a v i s M.E.
Progesterone, the pregnancy hormone.
Fert. and Steril. 8/6o3/1957

1o9) S e l y e H.
Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom
Thieme - Verlag Stuttgart 1953

11o) Z a n d e r J.
Die C 21 Steroide, ihr Verhalten im Organismus u. Nachweis.
Klin. Wschr. 873/1952

111) P l o t z J.
Endocrinologische Untersuchungen beim Menschen mit radioaktiven Isotopen.
Geburtsh. und Frhlk. 17/595/1957

112) K l o p p e r A. and M i c h i e E. A.
Excretion of urinary pregnanediol after administration of progesterone.
J. Endocrin. 13/36o/1956

113) Z a n d e r J.
Interner Vortrag
München April 1958

114) D i b b e l t L.
Bericht von der 29. Tagung der Dtsch. Ges. f. Gynäk.
Arch. Gynäk. 183/286/1953

115) K a i s e r R.
Ergebnisse der klinischen Auswertung von Pregnandiolbestimmungen im Zyklus und ihre Bedeutung für die Hormontherapie.
Geburtsh. und Frhlk. 12/1oo6/1952

116) K l o p p e r A., M i c h i e E.A. und B r o w n J. B.
A method for the determination of urinary pregnandiol.
J. Endocrin. 12/2o9/1955

117) K l o p p e r A., S t r o n g I. A., C o o k L. R.
The excretion of pregnanediol and adrenocortical activity.
J. Endocrin. 15/18o/1957

118) K l o p p e r A.
The excretion of pregnanediol during the normal menstrual cycle.
J. Obstet. Gyn. Brit. Emp. 64/41957

119) Mc. K e l v e y I. L. and S a m u e l s L. T.
Irregular shedding of endometrium.
Amer. J. Obstet. 53/627/1947

12o) F i s c h e r R. H., C o l g a n S. P., C h a n e y A. L.
Pregnandiol excretion in the menstrual cycle.
Amer. J. Obstet. and Gyn. 63/613/1952

121) C u s i M.
Untersuchung der Eierstocksfunktion. Hormonbestimmung oder Endometriumbiopsie?
Gynaecologia 143/292/1957

122) K a i s e r R.
Klinische und endocrinologische Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie der Corpus luteum Funktion.
Habilitationsschrift München 1958

123) K e l l e r M., H a u s e r A.
Der klinische Wert der chromatographischen Fraktionierung der neutralen 17 Ketosteroide in der Gynäkologie.
Arch. Gynäk. 19o/241/1958

124) S a y e r s G. and S a y e r s M. A.
Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during response of rat to acute stress.
Endocrin. 4o/265/1947

125) H o f f F.
Klinische Physiologie und Pathologie
Thieme Verlag Stuttgart 195o

126) E l e r t R.
Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde in ihren Beziehungen zu Cyclus, Gravidität und Gestosen.
Arch. Gynäk. 183/48/1953

127) S e l y e H.
Stress
Montreal Acta inc. 195o

128) S a y e r s G. and S a y e r s M.
The pituitary adrenal system.
rec. Progr. in Hormone Res. 2/81/1948

129) W e n s e and P h i l a d e l p h y
Biologie und Pathologie des Weibes II. Erg. Band
Urban und Schwarzenberg 1958

13o) G e r s h b e r g H., F r y E. G., B r o b e c k I. R. and L o n g C. N. H.
Role of epinephrine in secretion of adrenal cortex.
Yale of Biol. 23/32/195o

131) Gershberg H., Fry E. G., Brobeck I. R. and Long C. N. H.
wie 13o
Proc. Soc. exper. biol. Med. 73/6o9/195o

132) Hartenbach W.
Über die Bedeutung der Nebennierenrindenfunktion in der Chirurgie und ihre Beziehung zu anderen Organfunktionen.
MMW 3o/11oo/1958

133) Schreier K., Kadelis B., Zarska T.
Über die Ausscheidung von Cortisonähnlichen Steroiden im Urin.
Klin. Wschr. 3o/657/1952

134) Stuhlfauth K., Prosiegel R., Engelhardt-Gölkel A.
Untersuchungen über den Einfluss des Stoffwechsels auf die Biosynthese der Nebennierenrindenhormone.
Klin. Wschr. 32/676/1954

135) Staudinger und Schmeißer
Quantitative chemische Bestimmung der Nebennierenrindenhormone.
Hoppe - Seyler Z. physiol. Chem. 283/54/1948

136) Staudinger und Schmeißer
Bestimmung der Nebennierenrindenhormone im Harn.
Biochem. Zschr. 321/83/195o

137) Porter C. C. and Silber R. H.
A quantitative color reaction for cortisone and related 17/21 dihydroxy 2o ketosteroids.

138) Pincus G., Plager I. and Romanoff L. P.
Determination of adrenocortical steroids in human urin.
Endocrin. 45/1o/1949

139) Stämmler H. J.
Die Corticoidausscheidung gesunder Frauen.
Arch. Gynäk. 182/5o6/1953

14o) Krumholz K. H. und Weigand D.
Untersuchung der Nebennierenrindenfunktion im Verlauf des mensuellen Zyklus der Frau.
Arch. Gynäk. 191/153/1958

141) Tonutti E.
Z. mikrosk. anat. Forsch. 51/346/1942
zit. nach 14o.

142) Smolka H. und Soost H. J.
Grundriß und Atlas der gynäkologischen Cytodiagnostik.
Thieme Verlag Stuttgart 1956

143) R o t h O. A. und B u r g e r H.
Über die Bedeutung der Vaginalsmearmethode nach Papanicolaou zur Bestimmung des Ovulationstermins im Vergleich zur Pregnandiolausscheidung und Morgentemperaturkurve.
Zbl. Gynäk. 73/931/1951

144) J e n n y J.
Grenzen und Möglichkeiten der hormonalen Cytodiagnostik.
Gynaecologia 145/279/1958

145) Z ö n d e k B., T o a f f R. and R o z i n S.
Cyclic changes in vaginal but not in uterine mucosa of amenorrhoeic women, induced by single injection of estrone and progesterone precipitates.
J. clin. Endocrin. Springfield 1o/615/195o

146) V e n n i n g E. M. and B r o w n I. S. L.
Isolation of water soluble pregnandiol complex from human pregnancy urine.
Proc. soc. exper. Biol. and Med. 34/792/1936

147) A l l e n W. M. and V i e r g i v e r E.
Titrimetric method for determination of sodium-pregnandiol-glucuronidate in urine of pregnant women.
J. biol. Chem. 141/837/1941

148) W e s t p h a l U.
Über den Nachweis von Pregnandiolglukuronid im Harn normaler Frauen und Männer.
Hoppe Seylers Zschr. phys. Chem. 281/14/1944

149) A s t w o o d E. B. and J o n e s G. E. S.
Simple method for quantitative determination of pregnandiol in human urine.
J. biol. Chem. 137/397/1941

15o) S o m m e r v i l l e I. F., G o u g h N., M a r r i a n
Quantitative determination of small amounts of pregnandiol in human urine.
J. Endocrin. 5/247/1948

151) De W a t t e v i l l e H., B o r t h R. , G s e l l M.
Effect of D-l-a-tocopherolacetate on progesterone metabolism.
J. clin. Endocrin. 8/982/1948

152) H u b e r D.
Determination of pregnandiol in urine for diagnostic purposes.
Biochem. J. 41/6o9/1947

153) K l o p p e r A.
Some observations on the sulphuric acid colour reaction for the estimation of pregnandiol.

154) C o y l e M. G., M i t c h e l l F. L., R u s s e l C. S.
Report on chromatographic assay of urinary pregnandiol in pregnancy.
J. Obstet. Gyn. Brit. 63/56o/1956

155) Z a n d e r J.
Die Schwangerschaft
Klinik der inneren Sekretion, Springer Verlag 1957

156) M a r r i a n G. F.
Chemistry of oestrin, preparation from urine and separation from unidentified solid alcohol.
Biochem. J. 23/1090/ 1929

157) V e r l y W. G., S o m m e r v i l l e I. F. and M a r r i a n G. F.
Quantitaive determination and identification of pregnane - 3a - 2oa - diol in urin of pregnant rabbit.
Biochem. J. 46/186/1950

158) J o n e s N.
in D o b r i n e r, K a t z e n e l l e n b o g e n und J o n e s " Atlas of infrared absorption spectra of steroids"
New York 1953

159) P f e f f e r K. H. und S t a u d i n g e r H.
Grundlagen und Methoden zur chemischen Bestimmung der Nebennierenrindenhormone und der sog. " Harncorticoide ".
Zschr. Vit. Horm. Fermentforsch. 5/50/1952

160) L a b h a r t A.
Klinik der inneren Sekretion
Springer Verlag 1957

161) S c h n e i d e r E.
Die Amenorrhoe bei Geisteskrankheiten und ihr Verhalten bei der Elektroschockbehandlung.
Zbl. Gynäk. 71/964/1949

162) L i e p e l t A.
Die Auswirkungen der Elektroschockbehandlung auf den Menstruationszyklus bei psychiatrischen Erkrankungen.
Z. Geburtsh. 132/65/1950

163) M i c h a e l S. T.
Electric shock treatment and menstrual cycle.
Arch of Neurol. 71/198/1954

164) T i e t z E. B.
The amenorrhoea produced by electroconvulsion therapy.
J. Amer. Med. Women's Assoc. 9/358/1954

165) C r é p e a u x G., L i c h t w i t z A., P a r l i e r R.
L'électrostimulation du col de l'uterus.
Sem. Hop. 16/1957

166) G u e g u e n J.
Die Bedeutung mechanischer Reizfaktoren für die Erzielung der Fertilität bei der sterilen Frau.
Press. med. 66/2009/1958

L E B E N S L A U F

Am 12. Juni 1934 wurde ich als einzige Tochter des Rechtsanwaltes Dr. jur. Rudolf H o ß f e l d und dessen Ehefrau Gabriele, geb. Leithold, in Chemnitz / Sa geboren.

Nach 4 Volksschuljahren in Chemnitz besuchte ich vom Herbst 1944 bis Februar 1945 die erste Klasse der dortigen Mädchenoberrealschule.

Nach dem Tod des Vaters, Ausbombung und Evakuierung in den Bayerischen Wald ging ich vom März 1946 bis zur mittleren Reife im Juli 1950 in das Mädchenrealgymnasium Passau Niedernburg. Aus finanziellen Gründen war ich gezwungen, die Schule zu verlassen und wurde Sprechstundenhilfe beim Chefarzt des Kreiskrankenhauses Wegscheid, Hernn Dr. med. Jörissen.

Mit kultusministerieller Sondergenehmigung legte ich nach dem Tod meiner Mutter im Januar 1952 die Aufnahmeprüfung in die 9. Klasse des Mädchenrealgymnasiums Passau Niedernburg und im Juli 1952 daselbst das Abitur ab.

Nach zweijähriger Apothekerpraktikantenzeit in Bad Aibling bestand ich im Herbst 1954 die pharmazeutische Assistentenprüfung vor der Regierung von Oberbayern.

Im Wintersemester 1954/55 begann ich in München das Pharmaziestudium, sattelte im Wintersemester 1955/56 zum Medizinstudium um und legte nach drei vorklinischen Semestern in München im Februar 1957 das Physikum ab. Nach 6 klinischen Semestern beendete ich im Juni 1960 in München das medizinische Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

Herrn Professor Dr. med. W. B i c k e n b a c h - Direktor der 1. Frauenklinik der Universität München - möchte ich an dieser Stelle meinen ganz besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, für die Freiheit, die mir bei der Gestaltung desselben gewährt wurde, für das Interesse an dem Fortgang der Arbeit und die Zeit, die sich Herr Professor B i c k e n b a c h stets nahm, um mir mit Rat beizustehen, sowie für die Übernahme des Referates.

Außerdem danke ich herzlich
Herrn Professor Dr. med. G. K. D ö r i n g,
Herrn Dr. med. H. J. S o o s t
und Fräulein U. R o g o w s k i
für die Unterstützung dieser Arbeit.